

PCT

WORLD ORGANIZATION FOR INTELLECTUAL PROPERTY

International Office

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED ACCORDING TO THE AGREEMENT
ON INTERNATIONAL COOPERATION IN THE AREA OF PATENTS (PCT)

51) International Patent Classification⁷:
C07D 313/00, 493/04, 417/06, A1
413/06, 405/06, C07F 9/54,
C07D 277/24, A61K 31/335

11) International Publication No.: WO 00/00485

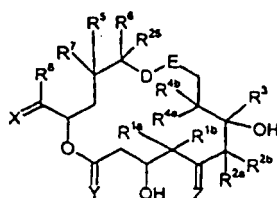
43) International Date of Publication: 1/6/2000

21) International Application No.: PCT/EP99/04915	81) Designated countries: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), Eurasian Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
22) Date of International Application: June 30, 1999	
30) Data relative to the priority: 198 30 060.3 June 30, 1998 DE 199 23 001.3 May 13, 1999 DE	
71) Applicant (<i>for all designated countries except the US</i>): SCHERING AKTIEN- GESELLSCHAFT [DE/DE]; Patents, Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).	
72) Inventor; and	
75) Inventor/Applicant (<i>only for US</i>): BUCH- MANN, Bernd [DE/DE]; Erdmannstrasse 44, D-16540 Hohen Neuendorf (DE). KLAR, Ulrich [DE/DE]; Isegrimsteig 8a, D-13503 Berlin (DE). SKUBALLA, Werner [DE/DE]; Mattersburger Weg 12, D-13465 Berlin (DE). SCHWEDE, Wolf- gang [DE/DE]; Klosterheider Weg 35, d- 13467 Berlin (DE). SCHIRNER, Michael [DE/DE]; Eichenstrasse 51, D-13156 Berlin (DE). MENRAD, Andreas [DE/DE]; Allerstrasse 7, D-16515 Ora- nienburg (DE).	
	<i>Published</i> <i>With international search report.</i> <i>Before expiration of the deadline allowed</i> <i>for changing the claims; publishing will be</i> <i>repeated in case changes are received.</i>

54) Title: **EPOTHILONE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION PROCESS, INTERMEDIATE PRODUCTS AND THEIR PHARMACEUTICAL USE**

57) Abstract

The invention relates to new epothilone derivatives of general formula (I) where the substituents Y, Z, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{4a}, R^{4b}, D-E, R⁵, R⁶, R²⁵, R⁷, R⁸ et X have the meaning given in the description. These new compounds co-operate with tubulin by stabilising formed microtubuli. They are able to affect cell splitting in a phase-specific way and are useful for the treatment of malignant tumours, such as ovarian, stomach, colon, lung, head or neck cancer, adenocarcinoma, malignant melanoma and acute lymphoid and myeloid leukaemia. They are also adapted to anti-angiogenesis therapy and to treatment of chronic inflammation diseases (psoriasis, arthritis). These new compounds can be applied on polymer materials or introduced therein to avoid uncontrolled proliferation on medical implants and to improve tolerance of these medical implants. The inventive compounds can be used alone or in combination with other ingredients or classes of substances which can be used in tumour therapy to obtain respectively additional actions or synergistic effects.



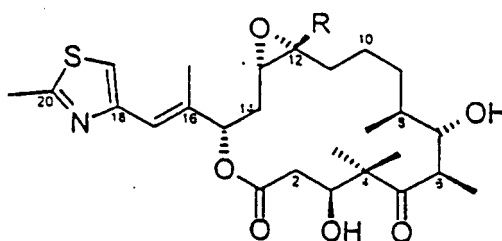
(I)

FOR INFORMATION

Codes for the identification of PCT contracting states on the title page of the Description, countries which publish international applications according to the PCT.

AL	Albania	LI	Liechtenstein
AM	Armenia	LK	Sri Lanka
AT	Austria	LR	Liberia
AU	Australia	LS	Lesotho
AZ	Azerbaijan	LT	Lithuania
BA	Bosnia-Herzegovina	LU	Luxembourg
BB	Barbados	LV	Latvia
BE	Belgium	MC	Monaco
BF	Burkina Faso	MD	Republic of Moldova
BG	Bulgaria	MG	Madagascar
BJ	Benin	MK	Macedonia
BR	Brazil	ML	Mali
BY	Belarus	MN	Mongolia
CA	Canada	MR	Mauritania
CF	Central African Republic	MW	Malawi
CG	Congo	MX	Mexico
CH	Switzerland	NE	Nigeria
CI	Ivory Coast	NL	The Netherlands
CM	Cameroon	NO	Norway
CN	China	NZ	New Zealand
CU	Cuba	PL	Poland
CZ	Czech Republic	PT	Portugal
DE	Germany	RO	Romania
DK	Denmark	RU	Federation of Russia
EE	Estonia	SD	Sudan
ES	Spain	SE	Sweden
FI	Finland	SG	Singapore
FR	France	SI	Slovenia
GA	Gabon	SK	Slovakia
GB	United Kingdom	SN	Senegal
GE	Georgia	SZ	Swaziland
GH	Ghana	TD	Chad
GN	Guinea	TG	Togo
GR	Greece	TJ	Tajikistan
HU	Hungary	TM	Turkmenistan
IE	Ireland	TR	Turkey
IL	Israel	TT	Trinidad-Tobago
IS	Iceland	UA	Ukraine
IT	Italy	UG	Uganda
JP	Japan	US	United States of America
KE	Kenya	UZ	Uzbekistan
KG	Kyrgyzstan	VN	Vietnam
KP	Peoples' Democratic Republic of Korea	YU	Yugoslavia
KR	Republic of Korea	ZW	Zimbabwe
KZ	Kazakhstan		
LC	St. Lucia		

The cytotoxic effect of the natural substance epothilone A (R = hydrogen) and epothilone B (R = methyl)

epothilone A (R = H), epothilone B (R = CH₃)

is described by Höfle et al., for example, in *Angew. Chem.* 1996, 108, 1671-1673. Due to the in-vitro selectivity to breast- and intestinal cell lines, and due to the fact that they have a significantly higher activity in comparison to taxol against P-glycoprotein-forming, multiresistant tumor lines, as well as because of the physical properties which are improved in comparison to taxol, for example, a solubility in water which is 30 times higher, this novel class of structures is of special interest for the development of a drug for the therapy of malignant tumors.

The natural substances are not sufficiently stable, either chemically or metabolically, for development of a drug. In order to eliminate these disadvantages, modifications are necessary in the natural substance. Such modifications are possible only by total synthesis and require synthesis strategies which make it possible to produce broad modifications in the natural substance. The goal of the structural changes is also to increase the therapeutic spectrum. This can be done by improvement of the selectivity of action and/or by reduction of undesirable toxic side effects and/or by increasing the activity.

The total synthesis of epothilone A was described by Schinzer et al. in Chem. Eur. J. 1996, 2, No. 11, 1477-1482 and in Angew. Chem. 1997, 109, No. 5, p. 543-544).

Epothilone derivatives were already described by Höfle et al., in WO 97/19086. These derivatives were prepared starting from natural epothilone A or B.

Another synthesis of epothilone and epothilone derivatives was described by Nicolaou et al., in Angew. Chem. 1997, 109, No. 1/2, p. 170-172. The synthesis of epothilones A and B and of some epothilone analogs was published in Nature, Volume 387, 1997, p. 268-272. The synthesis of epothilone A and its derivatives [was published?] in J. Am. Chem. Soc., Volume 119, No. 34, 1997, p. 7960-7973, as well as the Synthesis of Epothilone A and B and some epothilone ...

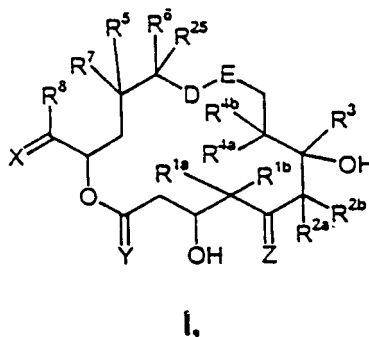
[German page 4 seems like a continuation of German page 1 - T.]

analogues are described in J. Am. Chem. Soc., Volume 119, No. 34, 1997, p. 7974-7991, also by Nicolaou et al.

Nicolaou et al., also described in Angew. Chem. 1997, 109, No. 19, p. 2181-2187 the preparation of epothilone A analogues with combinatorial solid-phase synthesis. Some epothilone B analogues are also described there.

The task of the present invention consists in making available new epothilone derivatives, which are sufficiently stable both chemically and metabolically for drug development and which are superior to the natural derivatives with regard to their therapeutic spectrum, their selectivity of action and/or adverse toxic side effects and/or their strength of activity.

The present invention describes the new epothilone derivatives having general formula I,



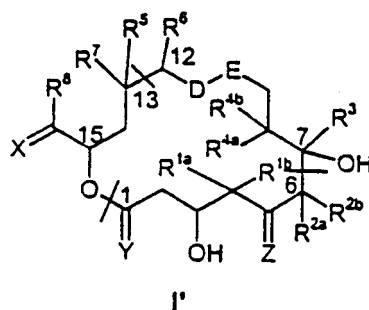
where

- R^{1a} , R^{1b} are the same or different and stand for hydrogen, C_1 - C_{10} alkyl, aryl, C_7 - C_{20} aralkyl, or together for a $-(CH_2)_m$ group with $m = 2, 3, 4$, or 5 ,
- R^{2a} , R^{2b} are the same or different and stand for hydrogen, C_1 - C_{10} alkyl, aryl, C_7 - C_{20} aralkyl, or together for a $-(CH_2)_n$ group with $n = 2, 3, 4$ or 5 ,
- R^3 stands for hydrogen, C_1 - C_{10} alkyl, aryl, C_7 - C_{20} aralkyl,
- R^{4a} , R^{4b} are the same or different and stand for hydrogen, C_1 - C_{10} alkyl, aryl, C_7 - C_{20} aralkyl, or together for a $-(CH_2)_p$ group with $p = 2, 3, 4$ or 5 ,

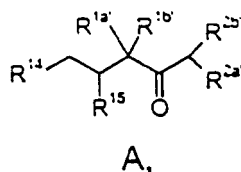
D-E stands for $\text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2$, $\text{HC}=\text{CH}$, $\text{C}\equiv\text{C}$, $\text{HC}-\text{CH}$ (with an oxygen atom bridging the two carbons), $\begin{smallmatrix} \text{HO} & \text{OH} \\ | & | \\ \text{C} & - & \text{C} \\ | & | \\ \text{H} & & \text{H} \end{smallmatrix}$, $\begin{smallmatrix} \text{HO} & \text{H} \\ | & | \\ \text{C} & - & \text{C} \\ | & | \\ \text{H} & & \text{H} \end{smallmatrix}$ groups,

- R^5 stands for $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl, aryl, $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ aralkyl,
 R^6, R^7 each stand for a hydrogen atom, together for an additional bond, or an oxygen atom,
 R^{25} stands for hydrogen, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl, where the alkyl group can optionally be substituted by one or several halogen atoms and/or hydroxyl groups,
 R^8 stands for hydrogen, $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ alkyl, aryl, $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ aralkyl, all of which can be substituted,
 X is an oxygen atom, two alkoxy groups OR^9 , a $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alkylene- α,ω -dioxy group, which can be straight-chain or branched, H/OR^{10} or a group $\text{CR}^{11}\text{R}^{12}$, where
 R^9 stands for a $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ alkyl group,
 R^{10} stands for hydrogen or a protecting group PG^1 ,
 $\text{R}^{11}, \text{R}^{12}$ are the same or different and stand for hydrogen, a $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ alkyl, aryl, $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ aralkyl group, or R^{11} and R^{12} together with the methylene carbon atom stand for a 5- to 7-membered carbocyclic ring,
 Y stands for an oxygen atom or two hydrogen atoms,
 Z is an oxygen atom or H/OR^{13} ,
 where
 R^{13} is hydrogen or a protecting group PG^2 ,
 including all stereoisomers from these compounds, and also their mixtures.

The preparation of the new epothilone derivatives is based on linking three fragments, A, B and C, and is done analogously to that already described for epothilone A and epothilone B derivatives (that is, instead of R^5 , only a hydrogen atom can be there) in WO 99/07692. The interfaces are as shown in general formula I'



A means a C1-C6 fragment (epothilone numbering) of the general formula



where

$R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$ and $R^{2b'}$ have the meanings already given for R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} and R^{2b} , and

R^{14} is $\text{CH}_2\text{OR}^{14a}$, $\text{CH}_2\text{-Hal}$, CHO , $\text{CO}_2\text{R}^{14b}$, COHal ,

R^{15} is hydrogen, OR^{15a} , Hal , $\text{OSO}_2\text{R}^{15b}$,

R^{14a} , R^{15a} are hydrogen, SO_2 alkyl, SO_2 aryl, SO_2 aralkyl or together can stand for the $-(\text{CH}_2)_o$ group or together for a $\text{CR}^{16a}\text{R}^{16b}$ group,

R^{14b} , R^{15b} are hydrogen, $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ alkyl, aryl, $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ aralkyl,

R^{16a} , R^{16b} are the same or different and stand for hydrogen, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl, aryl, $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ -aralkyl, or together for a $-(\text{CH}_2)_q$ group,

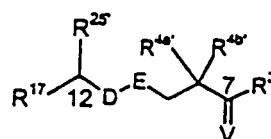
Hal is halogen,

o is 2 to 4,

q is 3 to 6,

including all stereoisomers as well as their mixtures, as well as the free hydroxyl groups in R^{14} and R^{15} can be etherified or esterified, the free carbonyl groups in A and R^{14} can be ketalized, converted into an enol ether or reduced, as well as the free acid groups in A can be converted into their salts with bases.

B stands for a C7-C12 fragment (epothilone numbering) having the general formula

**B**

where

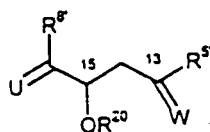
$R^{3'}$, $R^{4a'}$, $R^{4b'}$ and R^{25} have the meanings already given for R^3 , R^{4a} , R^{4b} and R^{25} , and R^{17} stands for a hydroxyl group, halogen, a protected hydroxyl group OPG^3 , a phosphonium halide group $PPh_3^+Hal^-$ (Ph = phenyl; Hal = F, Cl, Br, I), a phosphonate group $P(O)(OQ)_2$ (Q = C_1 - C_{10} alkyl or phenyl) or a phosphin-oxide group $P(O)Ph_2$ (Ph = phenyl),

V stands for an oxygen atom, two alkoxy groups OR^{18} , a C_2 - C_{10} alkylene- α,ω -dioxo group, which can be straight-chain or branched, or H/OR^{19} ,

R^{18} is C_1 - C_{20} alkyl,

R^{19} is hydrogen or a protecting group PG^4 .

C stands for a C13-C16 fragment (epothilone numbering) having general formula

**C**

where

$R^{5'}$, $R^{8'}$ have the meaning already given in general formula I for R^5 and R^8 , and

R^{20} is a hydrogen atom or a protecting group PG^5 ,

U is an oxygen atom, two alkoxy groups OR^9 , a C_2 - C_{10} alkylene- α,ω -dioxo group, which can be straight-chain or branched, H/OR^{10} or a $CR^{11}R^{12}$ group, where

R^9 stands for a C_1 - C_{20} alkyl group,

R^{10} stands for hydrogen or a protecting group PG^6 ,

R^{11} , R^{12} are the same or different and stand for hydrogen, a C_1 - C_{20} alkyl, aryl, a C_7 - C_{20} aralkyl group or R^{11} and R^{12} together with the

methylene carbon, stand for a 5- to 7-membered carbocyclic ring,

an oxygen atom, two alkoxy group OR²¹, a C₂-C₁₀ alkylene- α,ω -dioxy group, which can be straight-chain or branched, or for H/OR²²,

where

R²¹ is a C₁-C₂₀ alkyl group,

R²² is hydrogen or a protecting group PG⁷.

As alkyl groups R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R⁴, R⁵, R^{16a}, R^{16b} and R²⁵, straight-chain or branched alkyl groups with 1-10 carbon atoms come into consideration, for example, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, heptyl, hexyl, decyl.

As alkyl groups R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R^{14b}, R^{15b} and R¹⁸, straight-chain or branched alkyl groups with 1-20 carbon atoms come into consideration, for example, the groups mentioned in the previous paragraph as well as their corresponding higher homologs.

The alkyl groups R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R⁴, R⁵, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R^{14b}, R^{15b}, R^{16a}, R^{16b} and R¹⁸ can be perfluorinated or substituted by 1-5 halogen atoms, hydroxyl groups, C₁-C₄ alkoxy groups, C₆-C₁₂ aryl groups (which may be substituted by 1-3 halogen atoms).

As aryl group, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R⁴, R⁵, R⁸, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R^{14b}, R^{15b}, R^{16a} and R^{16b}, substituted and unsubstituted carbocyclic or heterocyclic groups with one or several heteroatoms, for example, phenyl, naphthyl, furyl, thienyl, pyridyl, pyrazolyl, pyrimidinyl, oxazolyl, pyridazinyl, pyrazinyl, quinolyl, thiazolyl, which may be mono- or polysubstituted by halogen, OH, O-alkyl, CO₂H, CO₂ alkyl, -NH₂, -NO₂, -N₃, -CN, C₁-C₂₀ alkyl, C₁-C₂₀ acyl, C₁-C₂₀ acyloxy groups, come into consideration.

The aralkyl groups in R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R⁴, R⁵, R⁸, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R^{14b}, R^{15b}, R^{16a} and R^{16b} may contain up to 14 C atoms, preferably 6 to 10 C-atoms in the ring and 1 to 8, preferably 1 to 4 atoms in the alkyl chain. As aralkyl groups, for example, benzyl, phenylethyl, naphthylmethyl, naphthylethyl, furylmethyl, thienylethyl, pyridylpropyl come

into consideration. The rings may be monosubstituted or polysubstituted by halogen, OH, O-alkyl, CO₂H, CO₂ alkyl, -NO₂, -N₃, -CN, C₁-C₂₀ alkyl, C₁-C₂₀ acyl, C₁-C₂₀ acyloxy groups.

The alkoxy groups contained in X of general formula I should each contain 1 to 20 carbon atoms, with methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy and t-butyloxy groups being preferred.

As representatives of the protective groups PG, alkyl and/or aryl substituted silyl, C₁-C₂₀ alkyl, C₄-C₇ cycloalkyl, which may contain additionally an oxygen atom in the ring, aryl, C₇-C₂₀ aralkyl, C₁-C₂₀ acyl as well as aroyl are to be named.

As alkyl, silyl and acyl groups for the protective groups PG, the groups known to the person skilled in the art come into consideration. Preferred are the alkyl or silyl groups which can be easily cleaved from the corresponding alkyl and silyl ethers, for example, methoxymethyl, methoxyethyl, ethoxyethyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, trimethylsilyl, triethylsilyl, tert-butyldimethylsilyl, tert-butyldiphenylsilyl, tribenzylsilyl, triisopropylsilyl, benzyl, para-nitrobenzyl, para-methoxybenzyl groups, as well as alkylsulfonyl and arylsulfonyl groups. As acyl groups, for example, formyl, acetyl, propionyl, isopropionyl, pivalyl, butyryl or benzoyl, which may be substituted with amino and/or hydroxyl groups, come into consideration.

The acyl groups PG¹ and PG² in R¹⁰ and R¹³ contain 1 to 20 carbon atoms, but formyl, acetyl, propionyl, isopropionyl and pivalyl groups are preferred.

The index m in the alkylene group formed from R^{1a} and R^{1b} preferably stands for 2, 3 or 4.

The C₂-C₁₀ alkylene- α,ω -dioxy group possible for X is preferably an ethylene ketal or neopentyl ketal group.

The group R²⁵ is preferably a hydrogen atom, a methyl, ethyl, propyl, hydroxymethyl, fluoromethyl or trifluoromethyl group.

The substituents can be chosen in the compounds having general formula I in such a way that

R³, R^{4a}, R^{4b}, D-E, R⁵, R⁶, R²⁵ and R⁷ can all have the meanings given in general formula I and the rest of the molecule is identical with the naturally occurring epothilone A or B, or

R⁵, R⁶, R²⁵, R⁷, R⁸ and X all can have the meaning given in general formula I, and the rest of the molecule is identical with the naturally occurring epothilone A or B, or

Y, Z, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{4a}, R^{4b}, D-E, R⁵, R⁶, R²⁵ and R⁷ can all have the meanings given in general formula I and the rest of the molecule is identical with the naturally occurring epothilone A or B, or

Y, Z, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R⁵, R⁶, R²⁵, R⁷, R⁸ and X can all have the meaning given in general formula I, and the rest of the molecule is identical with the naturally occurring epothilone A or B, or

R³, R^{4a}, R^{4b}, D-E, R⁵, R⁶, R²⁵, R⁷, R⁸ and X can all have the meaning given in general formula I, and the rest of the molecule is identical with the naturally occurring epothilone A or B.

Another variation according to the invention provides those compounds in which R⁵ stands for a methyl, ethyl or propyl group, and then preferably R⁶ and R⁷ together form an additional bond or an epoxy group.

The compounds named below are preferred according to the invention:

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,14-pentamethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,14-pentamethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione
and

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,14-pentamethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione and

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(pyridyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,14-tetramethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,8,8,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione and

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,8,8,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5-dimethylene-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-7,9,14-trimethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8-dimethylene-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,10,12-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione and

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-8,8-dimethylene-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,10,12-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5-trimethylene-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-7,9,14-trimethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8-trimethylene-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,10,12-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione
and

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-8,8-trimethylene-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,10,12-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-14-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-1-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione
and

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-1-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-14-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-1-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione
and

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-1-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-14-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-1-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione
and

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-1-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7,14-diethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-1,10-diethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione
and

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-1,10-diethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-14-propyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-1-propyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione
and

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-1-propyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,14-pentamethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione
and

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,14-pentamethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

and

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,14-pentamethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

and

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,14-tetramethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,8,8,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

and

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,8,8,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-14-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-1-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

and

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-1-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-14-propyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-1-propyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione
and

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-1-propyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13,14-hexamethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,8,8,10,12,16-hexamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione
and

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,8,8,10,12,16-hexamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13,14-hexamethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

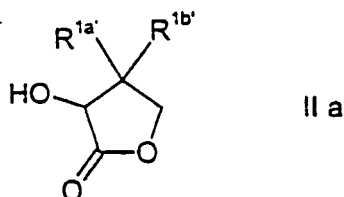
(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1,8,8,10,12,16-hexamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione
and

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(pyridyl)ethenyl)-1,8,8,10,12,16-hexamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

Preparation of the partial fragments A (WO 99/07692)

The partial fragments (synthesis units) having general formula A can be prepared easily as starting material from

- a) a pantolactone having general formula IIa

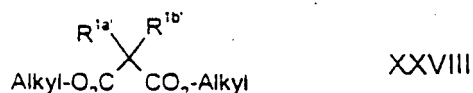


where

$R^{1a'}$, $R^{1b'}$ stand for a methyl group

or

b) from a malonic acid dialkyl ester having general formula XXVIII



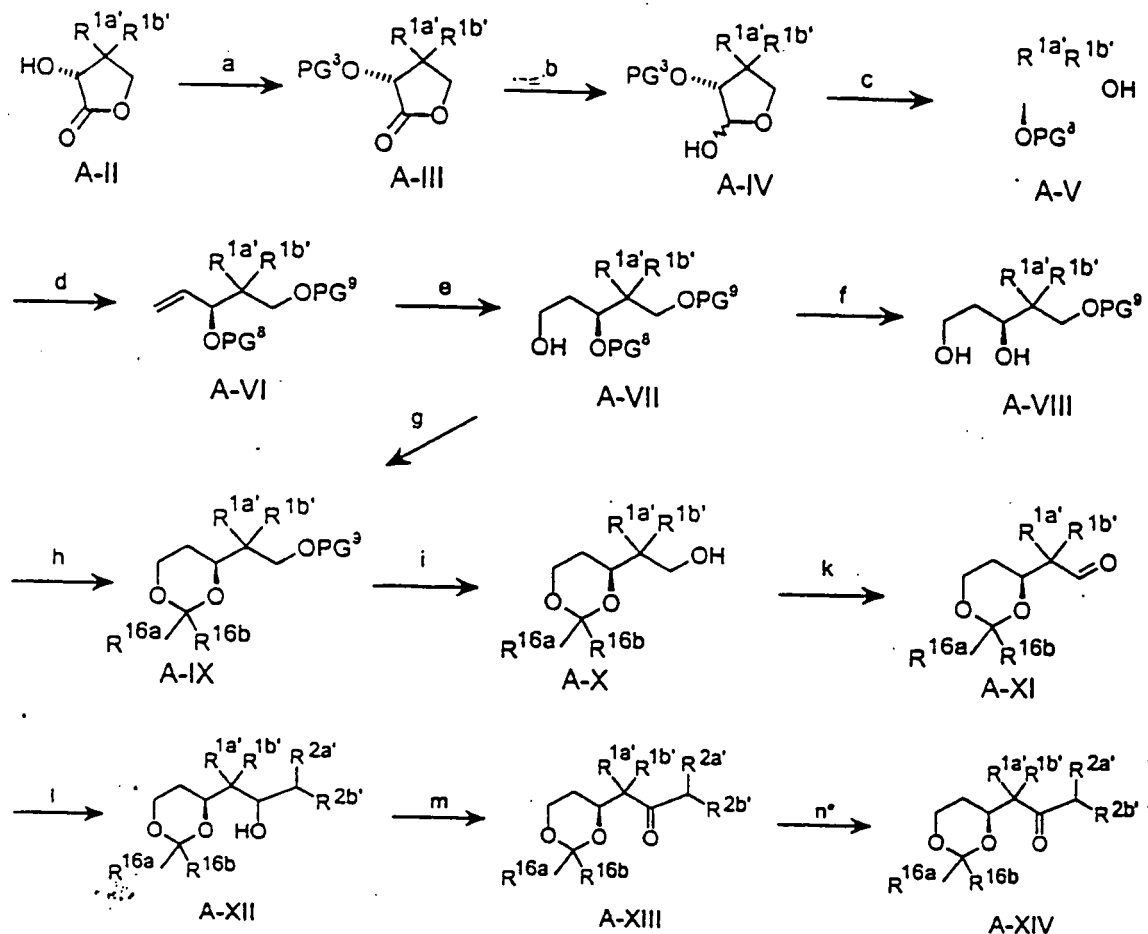
where

$R^{1a'}$, $R^{1b'}$ have the meaning given in general formula A and the alkyl groups, independently of one another, stand for a C_1 - C_{20} alkyl, C_3 - C_{10} cycloalkyl or C_4 - C_{20} alkylcycloalkyl group.

The partial fragments A, in which $R^{1a'} = R^{1b'} = \text{methyl}$, can be prepared from an inexpensive pantolactone in an efficient way with an optical purity of $> 98\%$ ee.

The synthesis is described in the following Scheme 1 using D-(-)-pantolactone as example. From the L-(+)-pantolactone, one obtains the corresponding ent-A-II to ent-A-XIV, which correspond to the enantiomeric compounds of A-II to A-XIV, and from racemic DL-pantolactone one obtains the corresponding racemic compounds rac-A-II to rac-A-XIV:

Scheme 1



*: only when R^{2a'} or R^{2b'} in A-XIII are hydrogens

Step a (A-II ⇒ A-III):

The free hydroxyl group of the pantolactone (A-II) is protected according to methods known to persons skilled in the art. As protective group PG⁸, the protective groups known to the person skilled in the art come into consideration, for example, methoxymethyl, methoxyethyl, ethoxyethyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, trimethylsilyl, triethylsilyl, tert-butyldimethylsilyl, tert-butyldiphenylsilyl, tribenzylsilyl, triisopropylsilyl, benzyl, para-nitrobenzyl, para-methoxybenzyl, formyl, acetyl, propionyl, isopropionyl, pivalyl, butyryl or benzoyl group.

A survey is found, for example, in "Protective Groups in Organic Synthesis", Theodora W. Green, John Wiley and Sons.

Those protective groups which can be cleaved under acidic reaction conditions are preferred, for example, the methoxymethyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, trimethylsilyl group. The tetrahydropyranyl group is especially preferred.

Step b (A-III \Rightarrow A-IV):

The protected lactone A-III is reduced to the lactol A-IV. As reducing agents, aluminum hydrides modified in their reactivity come into consideration, for example, diisobutylaluminum hydride. The reaction is carried out in an inert solvent, for example, toluene, preferably at low temperatures.

Step c (A-IV \Rightarrow A-V):

The lactol A-IV is opened with the addition of a C-atom to the hydroxyolefin A-V. The methods known to the person skilled in the art are suitable for this, for example, the olefination according to Tebbe, the Wittig- or Wittig/Horner reaction, the addition of an organometallic compound with elimination of water. The Wittig reaction is preferred, using methyltriarylphosphonium halides, for example, methyltriphenylphosphonium bromide with strong bases, for example, n-butyllithium, potassium tert-butanolate, sodium methanolate, sodium hexamethyldisilazane; n-butyllithium is preferred as base.

Step d (A-V \Rightarrow A-VI):

The free hydroxyl group in A-V is protected according to methods known to the person skilled in the art. As protective group PG⁹, the protective groups known to the expert come into consideration as they were already named for PG⁸ in step a (A-II \Rightarrow A-III).

Those protective groups are preferred which can be cleaved under the action of fluoride, for example, the trimethylsilyl, tert-butyldimethylsilyl, tert-butyldiphenylsilyl, tribenzylsilyl, triisopropylsilyl group.

The tert-butyldimethylsilyl, triisopropylsilyl and tert-butyldiphenylsilyl groups are especially preferred.

Step e (A-VI \Rightarrow A-VII):

Water is added to the double bond in A-VI according to anti-Markovnikov. For this purpose, the methods known to the person skilled in the art are suitable, for example, reaction with boranes, the subsequent oxidation of which leads to the corresponding boric acid esters and to their saponification. For example, the borane-tetrahydrofuran complex, the borane-dimethylsulfide complex, 9-borabicyclo[3.3.1]nonane in an inert solvent, for example, tetrahydrofuran or diethyl ether are preferred as boranes. As oxidizing agent, preferably hydrogen peroxide is used for the saponification of the boron esters, preferably alkali hydroxides, such as, for example, sodium hydroxide are used.

Step f (A-VI \Rightarrow A-VII):

The protective group PG⁸ introduced under step a) is now cleaved according to methods known to person skilled in the art. If this is a protective group which can be cleaved with an acid, then, dilute mineral acids in aqueous-alcoholic solutions, the use of a catalytic amount of acids, for example, para-toluenesulfonic acid, para-toluenesulfonic acid-pyridinium salt, camphorsulfonic acid in alcoholic solutions, preferably in ethanol or in isopropanol, are suitable.

Step g (A-VII \Rightarrow A-IX):

A common protection of both alcohol functions of the monoprotected 1,3-diol in A-VII is possible by direct ketalization with a carbonyl compound having general formula $R^{16a}\text{-CO-}R^{16b}$, or by reketalization with a ketal having general formulas $R^{16a}\text{-C(OC}_2\text{H}_5)_2\text{-}R^{16b}$, $R^{16a}\text{-C(OC}_2\text{H}_4)_2\text{-}R^{16b}$, $R^{16a}\text{-C(OCH}_2\text{C(CH}_3)_2\text{CH}_2\text{O)-}R^{16b}$ where, in each case, R^{16a} and R^{16b} have the meanings given above, using acid catalysis. As acids, the acids already named under step f) are suitable as the use of para-toluenesulfonic acid, optionally with the addition of copper(II) or cobalt(II) salts, for example, copper(II) sulfate is preferred.

Step h (A-VIII \Rightarrow A-IX):

A protection of both alcohol functions of the 1,3-diol in A-VIII is possible by direct ketalization with a carbonyl compound having general formula $R^{16a}\text{-CO-}R^{16b}$, or by reketalization with a ketal having general formulas $R^{16a}\text{-C(OC}_2\text{H}_5)_2\text{-}R^{16b}$, $R^{16a}\text{-C(OC}_2\text{H}_4)_2\text{-}R^{16b}$, $R^{16a}\text{-C(OCH}_2\text{C(CH}_3)_2\text{CH}_2\text{O)-}R^{16b}$, where in each case R^{16a} and R^{16b} have the meanings given above, using acid catalysis. Reketalization is preferred preferably with 2,2-dimethoxy-

propane. As acids, the acids already named under step f) are suitable and the use of camphorsulfonic acid is preferred.

Step i ($A-IX \Rightarrow A-X$):

The protective group PG^9 introduced in step d) is now cleaved using methods known to the person skilled in the art. If this is a silyl ether, then reaction with fluorides, for example, tetrabutylammonium fluoride, the hydrogen fluoride-pyridine complex, potassium fluoride or the use of dilute mineral acids, the use of catalytic amounts of acids, for example, para-toluenesulfonic acid, para-toluenesulfonic acid pyridinium salt, camphorsulfonic acid in alcoholic solutions, preferably in ethanol or isopropanol is suitable for cleavage.

Step k ($A-X \Rightarrow A-XI$):

The oxidation of the primary alcohol in A-X to the aldehyde is done according to methods known to the person skilled in the art. For example, let us name oxidation with pyridinium chlorochromate, pyridinium dichromate, chromium trioxide-pyridine complex, the oxidation according to Swern or related methods, for example, using oxalyl chloride in dimethylsulfoxide, the use of the Dess-Martin periodinan, the use of nitrogen oxides, for example, N-methylmorpholino-N-oxide in the presence of suitable catalysts, for example, tetrapropylammonium perruthenate in inert solvents. Preferably, the oxidation is carried out according to Swern as well as with N-methylmorpholino-N-oxide using tetrapropylammonium perruthenate.

Step l ($A-XI \Rightarrow A-XII$):

The reaction of the aldehyde A-XI to alcohols having formula A-XII is done with organometallic compounds having the general formula $M-CHR^{2a'}R^{2b'}$, where M stands for an alkali metal, preferably lithium, or a divalent metal MX, where X represents a halogen and the groups $R^{2a'}$ and $R^{2b'}$ each have the meanings given above. Magnesium and zinc are preferred as divalent metal and the halogen X is preferably bromine, chlorine and iodine.

Step m ($A-XII \Rightarrow A-XIII$):

The oxidation of the secondary alcohol in A-XII-A-XIII is done under the conditions given in step k). Oxidation with N-methyl-morpholino-N-oxide using tetrapropylammonium perruthenate is preferred.

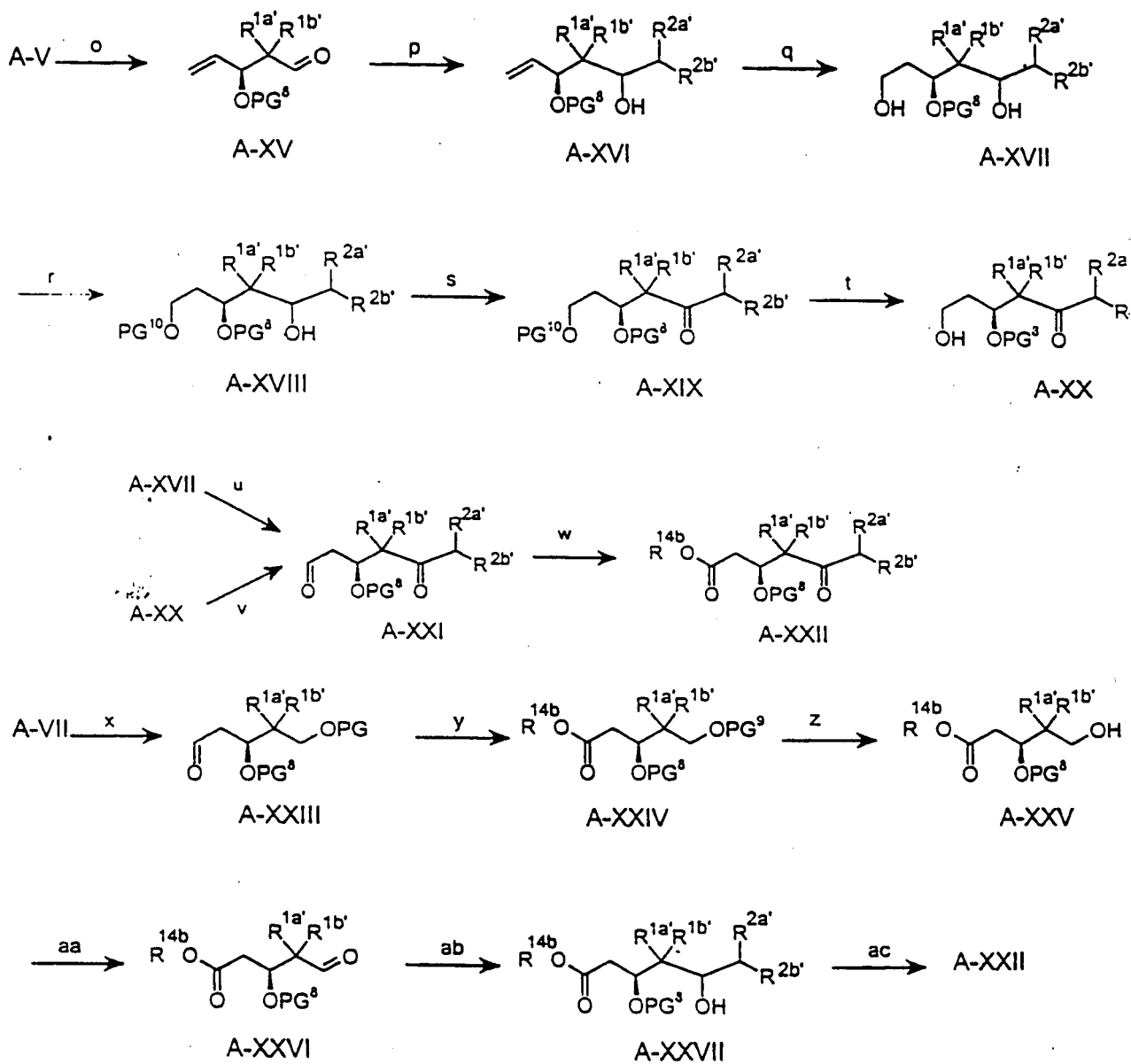
Step n (A-XIII \Rightarrow A-XIV):

For the case that $R^{2a'}$ in A-XIII is hydrogen, there is a possibility that, for this purpose, a second group $R^{2a'}$ be introduced, which has the meanings give above, except hydrogen. For this purpose, using strong bases, for example, lithium diisopropylamide, the ketone in A-XIII is converted in the enolate and reacted with a compound having general formula $X-R^{2a'}$, where X represents a halogen. The halogen X is preferably chlorine, bromine and iodine.

The method described above can also be used for the synthesis of C_1 - C_6 epothilone units, which contain a carboxylic acid or its ester at C-1 ($R^{14} = -CO_2R^{14b}$ in A).

The synthesis of unit A-XXII is described in Scheme 2 below using the example of the intermediate step A-V derived from D-(-)-pantolactone. From L-(+)-pantolactone, one obtains the corresponding compounds ent A-V to ent-A-XXVII, which are enantiomeric with compounds ent-A-V to ent-A-XXVII and from racemic DL-pantolactone, the corresponding racemic compounds rac-A-V to rac-A-XXVII are obtained:

Scheme 2



Step o ($A-V \Rightarrow A-XV$):

The oxidation of the primary alcohol in A-V to the aldehyde A-XV is done under the conditions given in step k). The oxidation method according to Swern is preferred.

Step p ($A-XV \Rightarrow A-XVI$):

The reaction of the aldehyde A-XV to alcohols having formula A-XVI is done with organo-metallic compounds having the general formula $M-CHR^{2a'}R^{2b'}$, where M stands for an alkali metal, preferably lithium, or a divalent metal MX, where X represents a halogen and the groups $R^{2a'}$ and $R^{2b'}$ each have the meanings given above. As the divalent metal, magnesium and zinc are preferred and the halogen X is preferably chlorine, bromine and iodine.

Step q ($A-XVI \Rightarrow A-XVII$):

Water is added to the double bond in A-XVI according to anti-Markovnikov. The methods described under e) are suitable for this.

Step r ($A-XVII \Rightarrow A-XVIII$):

The free hydroxyl group in A-XVII is protected according to the methods known to the person skilled in the art. As the protective group PG^{10} , the protective groups known to the person skilled in the art come into consideration as they were already named above for PG^8 in step a ($A-II \Rightarrow A-III$).

Those protective groups are preferred which can be cleaved off under basic or hydrogenolytic reaction conditions, for example, the benzyl, para-nitrobenzyl, acetyl, propionyl, butyryl, and benzoyl group.

The benzoyl group is especially preferred.

Step s ($A-XVIII \Rightarrow A-XIX$):

The oxidation of the secondary alcohol in A-XVII to the ketone A-XIX is done under the conditions given in step k). Oxidation with N-methylmorpholino-N-oxide using tetrapropylammonium perruthenate is preferred.

Step t (A-XIX \Rightarrow A-XX):

The protective group PG¹⁰ in XIX is now cleaved selectively. If it is a protective group that can be cleaved hydrogenolytically, then preferably the hydrogenation is carried out in the presence of palladium or platinum catalysts in inert solvents, for example, ethyl acetate or ethanol. If it is a protective group that can be cleaved with a base, then preferably saponification with carbonates in alcoholic solution is used, for example, with potassium carbonate in methanol, saponification with aqueous solutions of alkali hydroxides, for example, lithium hydroxide or sodium hydroxide, using organic solvents which are miscible with water, for example, methanol, ethanol, tetrahydrofuran or dioxane.

Step u) A-XVII \Rightarrow A-XXI):

The oxidation of the alcohols in A-XVII to the ketoaldehyde A-XXI occurs under the conditions named in step k). Oxidation with N-methyl-morpholino-N-oxide using tetrapropylammonium perruthenate as well as the Swern method are preferred.

Step v) A-XX \Rightarrow A-XXI):

The oxidation of the primary alcohol in A-XX to the ketoaldehyde A-XXI is done under the conditions given in step k). Oxidation with N-methyl-morpholino-N-oxide using tetrapropylammonium perruthenate is preferred.

Step w) (A-XXI \Rightarrow A-XXII):

The oxidation of the aldehyde in A-XXI to the carboxylic acid A-XXII (R^{14b} = hydrogen) is carried out using methods known to the person skilled in the art. For example, let us mention oxidation according to Jones, oxidation with potassium permanganate, for example, in an aqueous system consisting of tert-butanol and sodium dihydrogen phosphate, oxidation with sodium chlorite in aqueous tert-butanol, optionally in the presence of a chlorine scavenger, for example, 2-methyl-2-butene.

Oxidation of the aldehyde in A-XXI to the ester A-XXII, where R^{14b} has the meanings give above and is not hydrogen, can be carried out, for example, with pyridinium dichromate and the desired alcohol HO-R^{14b} in an inert solvent, such as dimethylformamide.

Step x (A-VII \Rightarrow A-XXIII):

The oxidation of the primary alcohol in A-VII to the aldehyde A-XXIII is done under the conditions given in step k). Oxidation with N-methyl-morpholino-N-oxide using tetrapropylammonium perruthenate as well as the Swern method are preferred.

Step y (A-XXIII \Rightarrow A-XXIV):

The oxidation of the aldehyde A-XXIII to the carboxylic acid or its ester A-XXIV is done under the conditions already described under w).

Step z (A-XXIV \Rightarrow A-XXV):

The protective group PG⁹, introduced in step d) is cleaved off as described in step i.

Step aa (A-XXV \Rightarrow A-XXVI):

The oxidation of primary alcohol in A-XXV to the aldehyde A-XXVI is done under the conditions described in step k). Oxidation with N-methyl-morpholino-N-oxide using tetrapropylammonium perruthenate as well as the Swern method are preferred.

Step ab (A-XXVI \Rightarrow A-XXVII):

The reaction of the aldehyde A-XXVI to alcohols having the formula A-XXVII is done under the conditions described in step l).

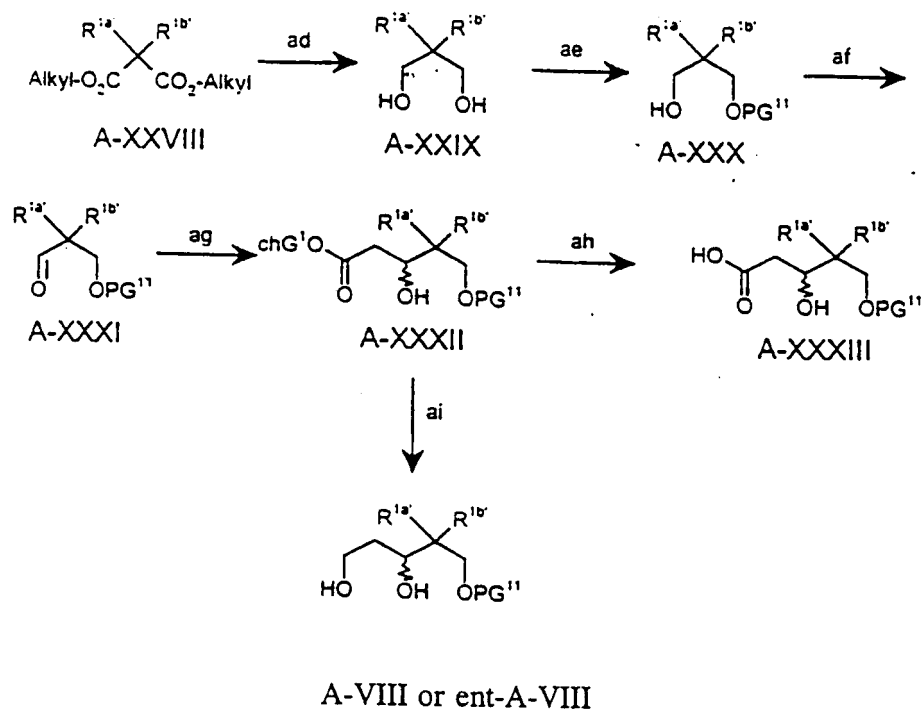
Step ac (A-XXVII \Rightarrow A-XXII):

The oxidation of the secondary alcohol in A-XXVII to ketone A-XXII is done under the conditions described in step k). Oxidation with N-methyl-morpholino-N-oxide using tetrapropylammonium perruthenate is preferred.

The compounds having formula A in which R^{1a'} and R^{1b'} all can have the meaning given in general formula A can be prepared furthermore from inexpensive or easily accessible malonic acid dialkyl esters in an efficient way in high optical purity.

The synthesis is described in the following Scheme 3:

Scheme 3



Step ad (A-XXVIII \Rightarrow A-XXIX):

Correspondingly substituted malonic acid ester derivatives A-XXVIII, which are either commercially available or can be prepared from malonic acids or their alkyl esters according to methods known to the person skilled in the art, are reduced to diols A-XXIX. Reducing agents known to the person skilled in the art are suitable for this, for example, diisobutyl-aluminum hydride; complex metal hydride, for example, lithium aluminum hydride.

Step ae (A-XXIX \Rightarrow A-XXX):

A free hydroxyl group in A-XXIX is protected selectively according to methods known to the person skilled in the art. As protective group PG¹¹, those protective groups known to the person skilled in the art already mentioned for PG⁸ in step a (A-II \Rightarrow A-III) come into consideration.

Silicon-containing protective groups are preferred.

Step af (A-XXX \Rightarrow A-XXXI):

The oxidation of the remaining primary hydroxyl group in A-XXX to the aldehyde A-XXXI is done under the conditions given in step k). Oxidation with N-methyl-morpholino-N-oxide using tetrapropylammonium perruthenate, the use of pyridinium chlorochromate, pyridinium dichromate as well as the Swern method are preferred.

Step ag (A-XXXI \Rightarrow A-XXXII):

The aldehyde A-XXXI are reacted with an ester of acetic acid $\text{chG}^1\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, where chG^1 stands for a chiral auxiliary group, in the sense of an aldol reaction. The compounds $\text{chG}^1\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ are used in the optically pure form in the aldol reaction. The type of chiral auxiliary group determines if the aldol reaction runs with higher diastereoselectivity or gives a diastereoisomer mixture that can be separated with physical methods. A survey on comparable diastereoselective aldol reactions is found in Angew. Chem. 99 (1987), 24-37. For example, optically pure 2-phenyl-cyclohexanol, pulegol, 2-hydroxy-1,2,2-triphenylethanol, 8-phenylmenthol are suitable as auxiliary chiral groups $\text{chG}^1\text{-OH}$.

Step ah (A-XXXII \Rightarrow A-XXXIII):

The diastereoisomerically pure compounds A-XXXII can be converted according to methods known to the person skilled in the art by saponification of the ester unit with simultaneous liberation of the reusable chiral auxiliary component $\text{chG}^1\text{-OH}$, into pure enantiomeric compounds of the type A-XXXIII or ent-A-XXXIII. Carbonates in alcoholic solution, for example, potassium carbonate in methanol, aqueous solutions of alkali hydroxides, such as lithium hydroxide or sodium hydroxide, are suitable for saponification with the use of organic water-miscible solvents, such as methanol, ethanol, tetrahydrofuran or dioxane.

Step ai (A-XXXII \Rightarrow A-VIII):

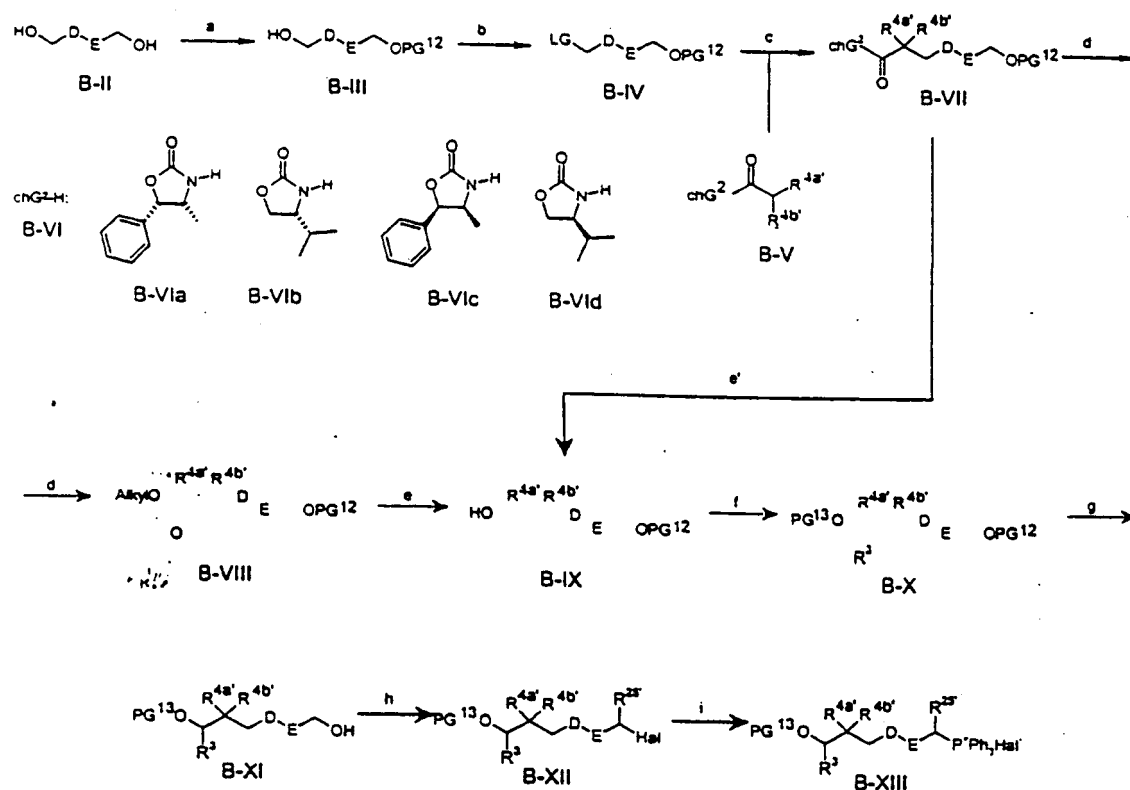
Alternatively to step ah), the chiral auxiliary group can also be removed reductively. In this way, the pure enantiomeric compounds of type A-VIII or ent-A-VIII are obtained. The reduction can be carried out using methods known to the person skilled in the art. As reducing agents, for example, diisobutylaluminum hydride and complex metal hydrides, for example, lithium aluminum hydride come into consideration.

The compounds A-VIII or ent-A-VIII can be converted, as described before, into compounds of the type A-XIII or ent-A-XIII. Correspondingly, compounds of the type A-XXXIII or ent-A-XXXIII can be converted according to the method described above into compounds of the type A-XXII or ent-A-XXII.

Alternatively to the method described above, the sequence can also be carried out without the use of a chiral auxiliary group chG^1 . In this way, the racemic mixtures of compounds of the type rac-A-VIII or rac-A-XXXIII are obtained through the corresponding racemic precursors. These mixtures can be separated again according to methods known to the person skilled in the art for resolution of racemates, for example, chromatography on chiral columns. However, continuation of the synthesis can also be performed with the racemic mixtures.

Preparation of partial fragment B (see also WO 99/07692)

Scheme 4



Step a (B-II \Rightarrow B-III):

A hydroxyl group in B-II is protected using methods known to the person skilled in the art. As protective group PG¹², the protective groups known to the person skilled in the art come into consideration, as already mentioned before for PG⁸ in step a (A-II \Rightarrow A-III).

Silicon-containing protective groups which can be cleaved under acidic reaction conditions or with the use of fluoride are preferred, for example, trimethylsilyl, triethylsilyl, tert-butyl-dimethylsilyl, tert-butyldiphenylsilyl, tribenzylsilyl, triisopropylsilyl group.

The tert-butyldimethylsilyl group is especially preferred.

Step b (B-III \Rightarrow B-IV):

The free hydroxyl group in B-III is converted into a leaving group LG according to methods known to the person skilled in the art. For example, halogens, such as bromine or iodine, or alkyl or arylsulfonates, which can be prepared from the corresponding sulfonic acid halides or sulfonic acid anhydrides according to methods known to the person skilled in the art are suitable as leaving group LG.

The preferred leaving group LG is trifluoromethanesulfonate.

Step c (B-IV \Rightarrow B-VII):

The compound B-IV is alkylated with the enolate of a carbonyl compound having general formula B-V, where chG² is a simple alkoxy group but can also be a chiral auxiliary group, using methods known to the person skilled in the art. The enolate is prepared by the action of strong bases, for example, lithium diisopropylamide, lithium hexamethyldisilazane at low temperatures. As chiral auxiliary group chG²-H (B-VI), those chiral alcohols which are cheap and can be prepared in the optically pure form come into consideration, for example, pulegol, 2-phenylcyclohexanol, 2-hydroxy-1,2,2-triphenylethanol, 8-phenylmenthol or compounds containing reactive NH- groups which are cheap and can be prepared in the optically pure form, such as amines, amino acids, lactams or oxazolidinones. Oxazolidinones are preferred, especially preferred are the compounds having formulas B-VIa to B-VId. By selecting the particular antipodes, the absolute stereochemistry on the α -carbonyl carbon of the compound having general formula B-VII is established. In this way, com-

pounds having general formula B-VII to B-XVII or their particular enantiomers ent-B-VII to ent-B-XVII can be obtained in the pure enantiomeric form. If an achiral alcohol, such as ethanol is used as $\text{chG}^2\text{-H}$ (B-VI), one obtains the racemic compounds rac-B-VII to rac-B-XVII.

Step d (B-VII \Rightarrow B-VIII):

If the chG^2 group represents one of the chiral auxiliary groups mentioned in step c, then this is recovered by transesterification of B-VII into an alkyl ester having general formula B-VIII. The transesterification is carried out according to methods known to the person skilled in the art. Transesterification with simple alcohols, for example, methanol or ethanol in the presence of corresponding titanium(IV) alcoholates is preferred.

Step e (B-VIII \Rightarrow B-IX):

The ester in B-VIII is reduced to the alcohol B-IX. Reducing agents known to the person skilled in the art are suitable as reducing agents, for example, aluminum hydrides, for example, lithium aluminum hydride or diisobutylaluminum hydride. The reaction is carried out in an inert solvent, such as diethyl ether, tetrahydrofuran, toluene.

Step e (B-VII \Rightarrow B-IX):

Alternatively to steps d) and e) the carbonyl group in B-VII can be reduced directly under the conditions given in step e) to the alcohols having general formula B-IX. Here, too, the chiral auxiliary component $\text{chG}^2\text{-H}$ can be recovered.

Step f (B-IX \Rightarrow B-X):

For the case where R^3 is not a hydrogen atom, first the primary hydroxyl group in B-IX is oxidized to the corresponding aldehyde using methods known to the person skilled in the art, for example, oxidation with pyridinium chlorochromate, pyridinium dichromate, chromium trioxide-pyridine complex, oxidation according to Swern or related methods, for example, using oxalyl chloride in dimethylsulfoxide, the use of the Dess-Martin periodinans, the use of nitrogen oxides, for example, N-methyl-morpholino-N-oxide in the presence of suitable catalysts, for example, tetrapropylammonium perruthenate in inert solvents can be mentioned. Oxidation according to Swern, as well as with N-methyl-morpholino-N-oxide using tetrapropylammonium perruthenate are preferred.

Then, the aldehydes thus obtained can be [reduced] to the corresponding alcohols with organometallic compounds having general formula $M-R^3$, where M stands for an alkali metal, preferably lithium or a divalent metal MX, where X is a halogen and the group R^3 has the meanings given above. Magnesium and zinc are preferred as the divalent metal and halogen X is preferably chlorine, bromine and iodine. [The German sentence has no verb. I put "reduced" in. - Translator]

The free hydroxyl group of the secondary alcohol thus obtained (R^3-H) or for the case $R^3 = H$ the free hydroxyl group in B-IX is protected according to methods known to the person skilled in the art. As protective group PG^{13} , the protective groups known to the person skilled in the art come into consideration, as already given for PG^8 above in step a ($A-II \Rightarrow A-III$).

Those protective groups are preferred which can be cleaved off under acidic reaction conditions, for example, methoxymethyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, trimethylsilyl groups.

The tetrahydropyranyl group is especially preferred.

Step g ($B-X \Rightarrow B-XI$):

The protective group PG^{12} introduced in step a) is now cleaved off using methods known to the person skilled in the art. If this is a silyl ether, then the reaction with fluorides, for example, tetrabutylammonium fluoride, the hydrogen fluoride-pyridine complex, potassium fluoride or the use of dilute mineral acids, the use of catalytic amounts of acid, for example, para-toluenesulfonic acid, para-toluenesulfonic acid-pyridinium salt, camphorsulfonic acid in alcoholic solutions, preferably in ethanol or isopropanol are suitable for the cleavage.

Step h ($B-XI \Rightarrow B-XII$):

For the case where R^{25} is not a hydrogen atom, first the primary hydroxyl group in B-XI is oxidized to the corresponding aldehyde using methods known to the person skilled in the art. For example, oxidation with pyridinium chlorochromate, pyridinium dichromate, chromium trioxide/pyridine complex, oxidation according to Swern or related methods, for example, with the use of oxalyl chloride in dimethylsulfoxide, the use of the Dess-Martin periodinans,

the use of nitrogen oxides, for example, N-methyl-morpholino-N-oxide in the presence of suitable catalysts, such as tetrapropylammonium perruthenate in inert solvents, can be mentioned. Oxidation according to Swern as well as with N-methyl-morpholino-N-oxide using tetrapropylammonium perruthenate are preferred.

Then the aldehydes thus obtained can be [reduced] to the corresponding alcohols with organometallic compounds having general formula $M-R^{25}$, where M stands for an alkali metal, preferably lithium, or a divalent metal MX, where X represents halogen and the group R^{25} has the meanings given above. Magnesium and zinc are preferred as divalent metal and the halogen X is preferably chlorine, bromine and iodine.

Optionally, the free primary hydroxyl group is converted to a halide according to methods known to the person skilled in the art. Preferred halides are chlorine, but especially bromine and iodine. The substitution of the hydroxyl group by a bromine can be done, for example, with triphenylphosphine/tetrabromomethane, but also according to any other method known to the person skilled in the art. The introduction of an iodine atom can be done from the bromide by substitution, for example, according to Finkelstein with sodium iodide in acetone. Direct conversion of the hydroxyl group into the iodide is also possible, for example, using elemental iodine, imidazole and triphenylphosphine in dichloromethane.

Step i (B-XII \Rightarrow B-XIII):

If the linking of the C_{13} - C_{16} unit with position 12 of the epothilone group or epothilone fragments is to be done, for example, of a C_7 - C_{12} unit by the Wittig reaction, for example, as described in Nature, Volume 387, 268-272 (1997), then, using methods known to the person skilled in the art, starting from halides B-XII, triphenylphosphonium halides ($R^{17} = P(Ph)_3^+Hal^-$), alkyl or arylphosphonate ($R^{17} = P(O)(OQ)_2$) or phosphine oxide ($R^{17} = P(O)Ph_2$) of type B-XII are prepared. Ph here means phenyl; Hal stands for F, Cl, Br or I and Q is a C_1 - C_{10} alkyl group or a phenyl group.

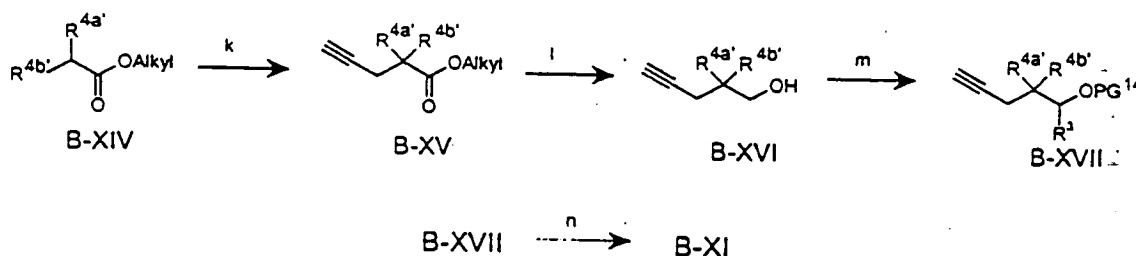
For the preparation of the phosphonium salts, for example, the reaction of the corresponding halides with triphenylphosphine in solvents, such as toluene or benzene, optionally in the presence of a base, such as triethylamine or diisopropylethylamine is suitable.

The preparation of the phosphonate can be carried out, for example, by reaction of the halide B-XI with a metallized dialkylphosphite. The metallization is done usually with strong bases, such as butyllithium.

The preparation of the phosphine oxide can be done, for example, by reacting the halides B-XI with metallized diphenylphosphine and subsequent oxidation. Again, strong bases such as butyllithium are suitable for the metallization. The subsequent oxidation to the phosphine oxide can be done, for example, with dilute aqueous hydrogen peroxide solution.

Alternatively, the compounds having general formula B-XIII can be prepared through the path shown in Scheme 5.

Scheme 5



Step k (B-XIV \Rightarrow B-XV):

Starting from the inexpensively obtainable ethyl acetate derivatives having general formula B-XIV, in which $R^{4a'}$ and $R^{4b'}$ have the meanings given above, the ester enolate is prepared by the action of strong bases, for example, lithium diisopropylamide, lithium hexamethyldisilazane at low temperatures and reacted with 3-halogen-1-propyne, preferably 3-bromo-1-propyne to compounds having general formula B-XV.

Step l (B-XV \Rightarrow B-XVI):

The reduction of the esters B-XV to the alcohol B-XVI is done according to the methods described in step e), preferably using diisobutylaluminum hydride.

Step m (B-XVI \Rightarrow B-XVII):

In case R^3 is not a hydrogen atom, first the primary hydroxyl group in B-XVI is oxidized to the corresponding aldehyde according to methods known to the person skilled in the art. For example, oxidation with pyridinium chlorochromate, pyridinium dichromate, chromium trioxide/pyridine complex, the oxidation according to Swern or related methods, for example, with the use of oxalyl chloride in dimethylsulfoxide, the use of the Dess-Martin periodinane, the use of nitrogen oxides, for example, N-methyl-morpholino-N-oxide in the presence of suitable catalysts, such as, for example, tetrapropylammonium perruthenate in inert solvents, can be mentioned. Oxidation according to Swern, as well as with N-methyl-morpholino-N-oxide using tetrapropylammonium perruthenate is preferred.

Finally, the aldehydes thus obtained can be [reduced] to the corresponding alcohols with organometallic compounds having general formula $M-R^3$, where M stands for an alkali metal, preferably lithium, or a divalent metal MX, where X represents a halogen and the group R^3 has the meanings given above. As a divalent metal, magnesium and zinc are preferred and as halogen, X, chlorine, bromine and iodine are preferred.

The free hydroxyl group of the secondary alcohol thus obtained ($R^3 = H$) or for the case of $R^3 = H$, the free hydroxyl group in B-XVII is protected according to method known to the person skilled in the art. As protective group PG^{14} , those protective groups known to the person skilled in the art already mentioned above for PG^8 in step a (A-II \Rightarrow A-III) come into consideration.

Silicon-containing protective groups, which can be cleaved under acidic reaction conditions or with the use of fluoride, for example, trimethylsilyl, triethylsilyl, tert-butyldimethylsilyl, tert-butyldiphenylsilyl, tribenzylsilyl, triisopropylsilyl groups are preferred.

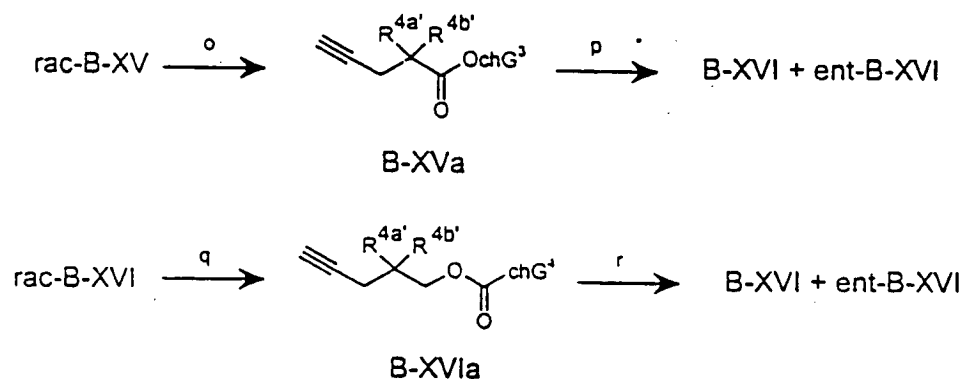
The tert-butyldimethylsilyl group is especially preferred.

Step n (B-XVII \Rightarrow B-XI):

The acetylene B-XVII can be deprotonated according to methods known to the person skilled in the art and the obtained acetylide can be reacted with formaldehyde to form an alcohol of general formula B-XI. Alkyl alkali compounds, for example, butyllithium or other strong bases, for example, alkali hexamethyldisilazane or lithium diisopropylamide are suitable for deprotonation. *n*-Butyllithium is preferred.

Using the method described in Scheme 5, first the racemic compounds, rac-B-XI, are obtained. Optionally, the steps which rac-B-XV and rac-B-XVI go through according to Scheme 6 offer the possibility of chemical resolution of the racemate and thus also access to the enantiomeric compounds B-XVI or ent-B-XVI as long as $R^{4a'}$ is not identical with $R^{4b'}$.

Scheme 6



Step o (rac-B-XV \Rightarrow B-XVa):

The racemic compound rac-B-XV can be transesterified with a chiral alcohol $\text{chG}^3\text{-OH}$, which can be obtained in the optically pure form, using methods known to the person skilled in the art, for example, the methods named under step d) to a mixture of the diastereomeric esters B-XVa and can be separated with simple chromatographic methods. For example, pulegol, 2-phenylcyclohexanol, 2-hydroxy-1,2,2-triphenylethanol, 8-phenylmenthol come into consideration as chiral alcohols.

Step p ($B\text{-XVa} \Rightarrow B\text{-XVI}$ and ent-B-XVI):

The pure diastereomeric esters $B\text{-XVa}$ can be reduced to the alcohols $B\text{-XVI}$ and ent-B-XVI using the method described under step e), where the auxiliary component $\text{chG}^3\text{-OH}$ described in step o) can be recovered.

Step q ($\text{rac-B-XVI} \Rightarrow B\text{-XVIa}$):

The racemic compound rac-B-XVI can be converted with a chiral acid $\text{chG}^4\text{-CO}_2\text{H}$, which can be obtained in the optically pure form, with its ester, anhydride or acid halide to a mixture of diastereomeric esters $B\text{-XVIa}$, using the methods known to the person skilled in the art, and can be separated with simple chromatographic methods. As chiral acids, especially malic acid, tartaric acid or their derivatives come into consideration.

Step r ($B\text{-XVIa} \Rightarrow B\text{-XVI}$ and ent-B-XVI):

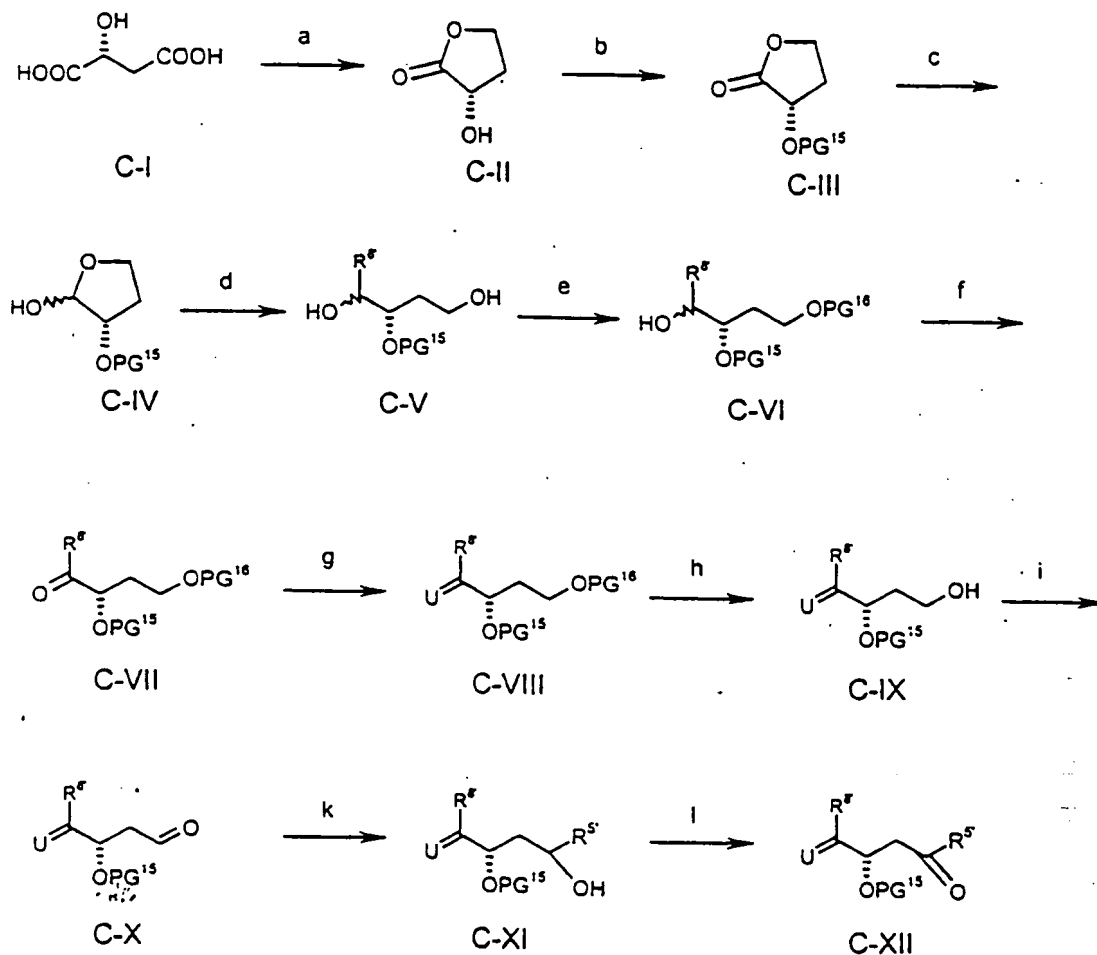
The diastereomerically pure esters $B\text{-XVIa}$ can be reduced to the alcohols $B\text{-XVI}$ and ent-B-XVI according to the method described in step e), or can be saponified according to methods known to the person skilled in the art, where, in the latter case, the auxiliary component $\text{chG}^4\text{-CO}_2\text{H}$ described in step u can be recovered.

Preparation of partial fragments C (see also WO 99/07692):

Partial fragments C can be prepared from inexpensive, cheaply obtainable malic acid in an efficient manner with high optical purity ($> 99.5\%$ ee).

The synthesis is described in the following Scheme 7 on the example of L-(-)-malic acid (C-I). Starting from D(+)-malic acid (ent-C-I), the corresponding enantiomeric compounds (ent-C-II to ent-C-XI) are obtained and starting from racemic malic acid (rac-C-I), the corresponding racemic compounds are obtained (rac-C-II to rac-C-XI).

Scheme 7



Step a (malic acid C-I \Rightarrow C-II):

L-(-)-malic acid is converted to the hydroxylactone C-II according to a method known from the literature (Liebig's Ann. Chem. 1993, 1273-1278).

Step b (C-II \Rightarrow C-III):

The free hydroxyl group in compound C-II is protected according to methods known to the person skilled in the art. As protective group PG¹⁵, those protective groups known to the person skilled in the art come into consideration as they were already named above for PG⁸ in step a (A-II \Rightarrow A-III).

Those protective groups are preferred which can be cleaved under the action of fluoride, but are stable under weakly acidic reaction conditions, such as, for example, tert-butyldiphenylsilyl, tert-butyldimethylsilyl, or triisopropylsilyl groups.

Especially preferred are the tert-butyldiphenylsilyl and the tert-butyldimethylsilyl groups.

Step c (C-III \Rightarrow C-IV):

The lactone C-III is reduced to the lactol C-IV according to methods known to the person skilled in the art. As reducing agent, aluminum hydrides modified in their reactivity are suitable, for example, diisobutylaluminum hydride. The reaction is carried out in an inert solvent, for example, toluene, preferably at low temperatures (-20 to -100°C).

Step d (C-IV \Rightarrow C-V):

The reaction of the lactol C-IV to compounds having formula C-V is done with organometallic compounds having general formula $M-R^8$, where M stands for an alkali metal, preferably lithium, or a divalent metal MX, where X is a halogen and R^8 has the meanings given above. Magnesium and zinc are preferred as the divalent metal and chlorine, bromine and iodine are preferred as halogen X.

Step e (C-V \Rightarrow C-VI):

The primary hydroxyl group in compound C-V is protected selectively in comparison to the secondary hydroxyl group using methods known to the person skilled in the art. As protective group PG^{16} , those protective groups known to the person skilled in the art come into consideration as they were already named before for PG^8 in step a (A-II \Rightarrow A-III).

Those protective groups are preferred which can be cleaved under weakly acidic reaction conditions, for example, the trimethylsilyl, triethylsilyl, tert-butyldimethylsilyl groups.

[Translator's note: the latter compound was listed above as being stable under weakly acidic reaction conditions. - Translator]

The tert-butyldimethylsilyl group is especially preferred.

Step f (C-VI \Rightarrow C-VII):

The oxidation of the secondary alcohol in C-VI to the ketone C-VII is done according to methods known to the person skilled in the art. For example, oxidation with pyridinium chlorochromate, pyridinium dichromate, chromium trioxide/pyridine complex, oxidation according to Swern or related methods, for example, using oxalyl chloride in dimethylsulfoxide, the use of the Dess-Martin periodinans, the use of nitrogen oxides, such as N-methylmorpholino-N-oxide in the presence of suitable catalysts, for example, tetrapropylammonium perruthenate in inert solvents should be mentioned as examples. Oxidation according to Swern is preferred.

Step g (C-VII \Rightarrow C-VIII):

For compounds in which U is equal to $CR^{11'}R^{12'}$, this group is prepared according to methods known to the person skilled in the art. For this purpose, methods, for example, the Wittig or Wittig/Horner reaction, the addition of an organometallic compound $MCHR^{11'}R^{12'}$ with the elimination of water are suitable. The Wittig and Wittig/Horner reactions are preferred with the use of phosphonium halides of the type $CR^{11'}R^{12'}P(Ph)_3^+Hal^-$ or phosphonates of the type $CR^{11'}R^{12'}P(O)(Oalkyl)_2$ with Ph being phenyl, $R^{11'}$, $R^{12'}$ and halogen, having the meanings given above, with strong bases, for example, n-butyllithium, potassium tert-butanolate, sodium methanolate, sodium hexamethyldisilazane are preferred; the preferred base is n-butyllithium.

For compounds in which U represents two alkoxy groups OR^9 or a C_2-C_{10} alkylene- α,ω -dioxy group, the ketone is ketalized according to methods known to the person skilled in the art, for example, using an alcohol HOR^9 or a C_2-C_{10} alkylene- α,ω -diol with acid catalysis.

Step h (C-VIII \Rightarrow C-IX):

The protective group PG^{16} introduced under e is now cleaved selectively in the presence of PG^{15} according to methods known to the person skilled in the art. If it is a protective group that can be cleaved off with acid, the cleavage is preferably carried out under weakly acidic conditions, for example, by reaction with dilute organic acids in inert solvents. Acetic acid is preferred.

Step i ($C-IX \Rightarrow C-X$):

The oxidation of the primary alcohol in C-IX to the aldehyde having general formula C-X is done according to methods known to the person skilled in the art. For example, let us mention oxidation with pyridinium chlorochromate, pyridinium dichromate, chromium trioxide/pyridine complex, the oxidation according to Swern or related methods, for example, using oxalyl chloride in dimethylsulfoxide, the use of the Dess-Martin periodinans, the use of nitrogen oxides, for example, N-methyl-morpholino-N-oxide in the presence of suitable catalysts, for example, tetrapropylammonium perruthenate in inert solvents. Oxidation according to Swern, as well as with N-methyl-morpholino-N-oxide using tetrapropylammonium perruthenate is preferred.

Step k ($C-X \Rightarrow C-XI$):

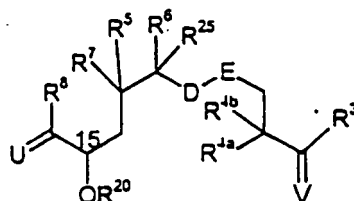
The reaction of the aldehydes C-X to alcohols having general formula C-XI is done according to methods known to the person skilled in the art, with organometallic compounds having general formula $M-R^{5'}$, where M stands for an alkali metal, preferably lithium or a divalent metal MX, where X represents a halogen and the group $R^{5'}$ has the meaning given above. Magnesium and zinc are preferred as a divalent metal, and chlorine, bromine and iodine are preferred as the halogen X.

Step l ($C-XI \Rightarrow C-XII$):

The oxidation of the alcohol C-XI to the ketone having general formula C-XII is done according to the method given under k) or by Jones oxidation. The oxidation according to Jones is preferred.

Preparation of the partial fragments ABC and their cyclization to I:

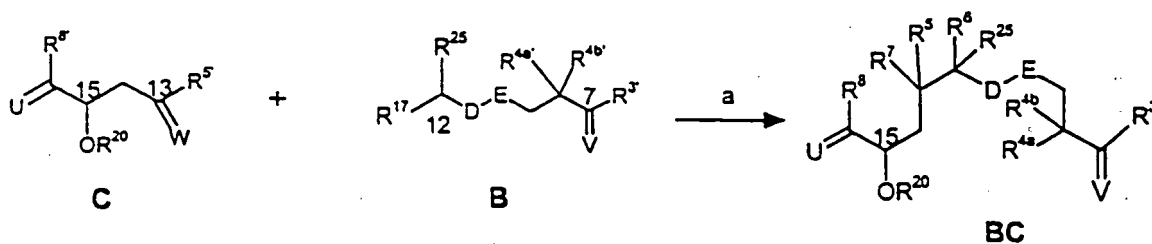
Partial fragments having general formula AB



BC,

where R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^5 , R^6 , R^{25} , R^7 , R^{20} , D, E, U and V have the meanings already given above, are obtained from the fragments B and C described before according to the method indicated in Scheme 8.

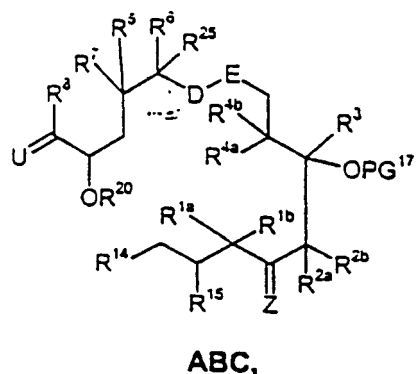
Scheme 8



Step a ($B + C \Rightarrow BC$):

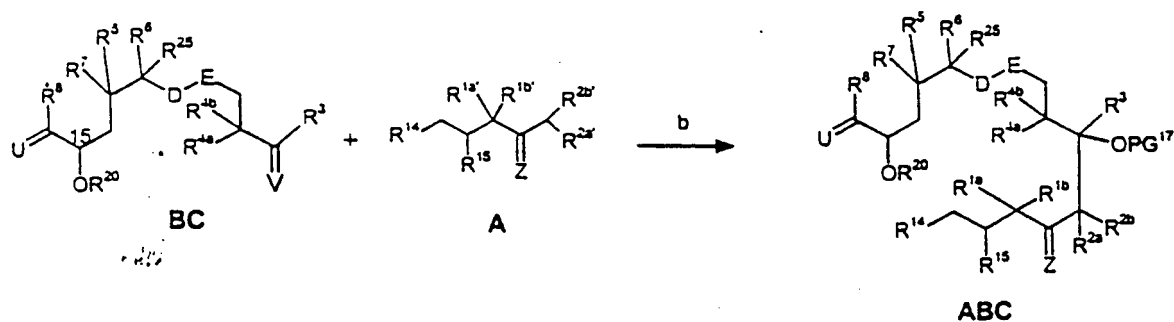
The compound B, in which R^{17} has the meaning of a Wittig salt and any additional carbonyl groups present are protected, is deprotonated by a suitable base, for example, n-butyllithium, lithium diisopropylamide, potassium tert-butanolate, sodium or lithium hexamethyldisilazide and reacted with a compound C, where W stands for an oxygen atom.

Partial fragments having the general formula ABC



where R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R⁶, R²⁵, R⁷, R⁸, R¹⁴, R¹⁵, D, E, U and Z are prepared from the fragments AB and C described above, according to the method shown in Scheme 9.

Scheme 9



Step b (BC + A ⇒ ABC):

The compound BC, where V stands for an oxygen atom and any additional carbonyl groups present are protected, is alkylated with the enolate of a carbonyl compound having general formula A, where Z stands for an oxygen atom. The enolate is prepared by the action of strong bases, such as lithium diisopropylamide, lithium hexamethyldisilazane at low temperatures.

Step c ($ABC \Rightarrow I$):

The compounds ABC, in which R^{14} is a carboxylic acid CO_2H and R^{20} represents a hydrogen atom, are reacted according to methods known to the person skilled in the art for the formation of large macrolides, to form compounds having formula I, in which Y has the meaning of an oxygen atom. Preferably, the method described in "Reagents for Organic Synthesis, Volume 16, p. 353" is used with 2,4,6-trichlorobenzoic acid chloride and suitable bases, for example, triethylamine, 4-dimethylaminopyridine, sodium hydride.

Step d ($ABC \Rightarrow I$):

The compounds ABC, in which R^{14} is a CH_2OH group and R^{20} is a hydrogen atom, can be reacted, preferably using triphenylphosphine and azodiester, for example, azodicarboxylic acid diethyl ester to compounds having formula I, in which Y has the meaning of two hydrogen atoms.

The compounds ABC in which R^{14} is a CH_2OSO_2 alkyl or CH_2OSO_2 aryl or CH_2OSO_2 aralkyl group and R^{20} represents a hydrogen atom, can be cyclized after deprotonation with suitable bases, for example, sodium hydride, n-butyllithium, 4-dimethylaminopyridine, Hünig base, alkali hexamethyldisilazanes, to form compounds having formula I, in which Y has the meaning of two hydrogen atoms.

The invention is also concerned with this method for the preparation of compounds having general formula I, as well as with the new intermediate products having general formulas B, C, BC and ABC, including all stereoisomers of these compounds and also their mixtures.

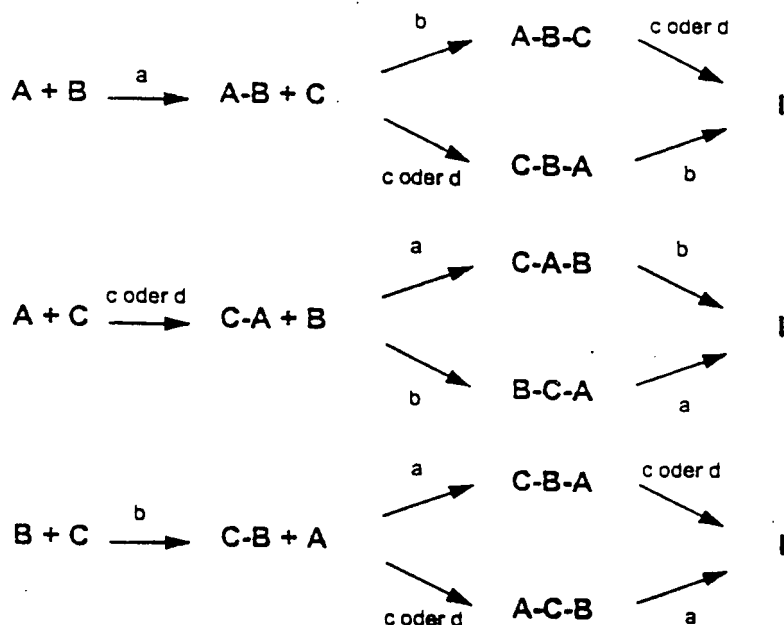
The flexible functionalization of the described units A, B and C also provides a sequence of linking which deviates from that described above, which leads to units ABC. These methods are summarized in the following table.

possibilities of linking	linking methods a to d	prerequisites
$A + B \Rightarrow A-B$	a: aldol	$Z = V = \text{oxygen}$
$B + C \Rightarrow B-C$	B: Wittig (Scheme 8)	$W = \text{oxygen}$ and $R^{17} = \text{Wittig salt or phosphine oxide or phosphonate}$
$A + C \Rightarrow A-C$	c: esterification (for example, 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride/4-dimethylaminopyridine) d: etherification (for example, Mitsunobu)	$R^{14} = \text{CO}_2R^{14b}$ or COHal and $R^{20} = \text{hydrogen}$ $R^{14} = \text{CH}_2\text{OH}$ and $R^{20} = \text{hydrogen or SO}_2\text{-alkyl or SO}_2\text{-aryl or SO}_2\text{-aralkyl}$

According to these methods, units A, B and C can be linked as shown in Scheme 10:

Scheme 10

oder = or



The free hydroxyl groups in I, A, B, C, AB, ABC can be changed further functionally by etherification or esterification, and the free carbonyl groups by ketalization, enol ether formation or reduction.

The invention is also concerned with these methods for the preparation of epothilone derivatives having the general formula.

Biological effects and areas of application of the new derivatives:

The new compounds having formula I are valuable drugs. They interact with tubulin, in which they stabilize the formed microtubuli and thus are able to influence cell division phase-specifically. This applies especially to fast-growing, neoplastic cells, the growth of which is largely uninfluenced by intercellular control mechanisms. Active ingredients of this type are in principle suitable for the treatment of malignant tumors. As an area of application, let us mention, for example, the therapy of ovarian, gastric, colon, adeno, breast, lung, head and neck carcinomas, malignant melanoma, acute lymphocytary and myelocytary leukemia. The compounds according to the invention, due to their properties, are suitable mainly for anti-angiogenesis therapy, as well as for the treatment of chronic inflammatory diseases, for example, psoriasis or arthritis. In order to avoid uncontrolled cell growth on medical implantates, as well as better compatibility of these, in principle, they can be applied onto or incorporated into the polymeric materials used for this. The compounds according to the invention can be used alone or, in order to achieve additive or synergistic effects, in combination with other principles and substances classes that can be used in tumor therapy.

Let us give, as examples, the combinations with

- ⇒ platinum complexes, for example, cisplatin, carboplatin,
- ⇒ intercalating substances, for example, from the class of anthracyclines, for example, doxorubicin or from the class of antrapyrroles, for example, CI-941,
- ⇒ substances that interact with tubulin, for example, from the class of vinca-alkaloids, for example, vincristine, vinblastine or from the class of taxanes, for example, taxol, taxotere or from the class of macrolides, for example, rhizoxin or other compounds, such as colchicin, combretastatin A-4,
- ⇒ DNA topoisomerase inhibitors, for example, camptothecin, etoposide, topotecan, teniposide,
- ⇒ folate or pyrimidine antimetabolites, for example, lometrexol, gemcitubin [gemcitabine?],
- ⇒ DNA-alkylating compounds, for example, adozelesin, dystamycin A,
- ⇒ inhibitors of growth factors (for example, of PDGF, EGF, TGFb, EGF) such as, for example, somatostatin, suramin, bombesin antagonists,
- ⇒ inhibitors of protein, tyrosine kinase or protein kinases A or C, for example, erbstatin, genistein, staurosporin, Ilmofofin [sic], 8-Cl-cAMP,

- ⇒ antihormones from the class of antigestagens, for example, mifepristone, onapristone or the class of antiestrogens, for example, tamoxifen or from the class of antiandrogens, for example, cyproterone acetate,
- ⇒ metastasis-inhibiting compounds, for example, from the class of eicosanoids, such as PGI₂, PGE₁, 6-oxo-PGE₁ as well as their stable derivatives, for example, iloprost, cicaprost, misoprostol),
- ⇒ oncogenic RAS protein inhibitors, which influence mitotic signal transduction, such as, for example, inhibitors of farnesyl protein transferase,
- ⇒ natural or artificially produced antibodies, which are directed against factors or their receptors that promote tumor growth, for example, erbB2 antibodies.

The invention is also concerned with drugs based on pharmaceutically compatible compounds having general formula I, that is, those which are not toxic at the doses used, optionally together with the usual additives and carriers.

The compounds according to the invention can be processed to pharmaceutical preparations according to methods in galenics for enteral, percutaneous, parenteral or local application. They can be administered in the form of tablets, coated tablets, gel capsules, granules, suppositories, implantates, injectable sterile aqueous or oily solutions, suspensions or emulsions, salves, creams and gels.

The active ingredient or ingredients can be mixed with additives usually used in galenics, such as gum arabic, talc, starch, mannitol, methylcellulose, lactose, surfactants, such as Tweens or Myrj, magnesium stearate, aqueous or nonaqueous carriers, paraffin derivatives, wetting agents, dispersing agents, emulsifiers, preservatives and aromas for taste correction (for example, essential oils).

Thus, the invention is also concerned with the pharmaceutical compositions which contain at least one compound according to the invention as active ingredient. A dosage unit contains approximately 0.1-100 mg of active ingredient(s). The dosage of the compounds according to the invention for humans lies at about 0.1-1000 mg per day.

The following examples serve for closer explanation of the invention without these representing a limitation:

Example 1

(4S,7R,8S,9S,13(E),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,14-pentamethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

Example 1a

(3S)-1-Oxa-2-oxo-3-(tetrahydropyran-2-(RS)-yloxy)-4,4-dimethyl-cyclopentane

A solution of 74.1 g (569 mmole) of D-(-)pantolactone in 1 L anhydrous dichloromethane is treated in a dry argon atmosphere with 102 mL of 3,4-dihydro-2H-pyran, 2 g of p-toluenesulfonic acid pyridinium salt and stirred for 16 hours at 23°C. It is poured into a saturated sodium hydrogen carbonate solution, the organic phase is separated and dried over sodium sulfate. After filtration and removal of the solvent, the residue is chromatographed on approximately 5 kg of fine silica gel with a mixture of n-hexane and ethyl acetate. Thus, 119.6 g (558 mmole, 98%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.13 (3H), 1.22 (3H), 1.46-1.91 (6H), 3.50-3.61 (1H), 3.86 (1H), 3.92 (1H), 4.01 (1H), 4.16 (1H), 5.16 (1H) ppm.

Example 1b

(2RS,3S)-1-Oxa-2-hydroxy-3-(tetrahydropyran-2(RS)-yloxy)-4,4-dimethyl-cyclopentane

A solution of 117.5 g (548 mmole) of the compound prepared according to Example 1a in 2.4 L of anhydrous toluene is cooled in a dry argon atmosphere to -70°C and 540 mL of a 1.2 molar solution of diisobutylaluminum hydride in toluene is added to it over a period of 1 hour. Stirring is continued for another 3 hours at -70°C. The mixture is allowed to warm up to -20°C, saturated ammonium chloride solution and water are added and the precipitated aluminum salts are separated by filtration through Celite. The filtrate is washed with water and saturated sodium chloride solution and dried over magnesium sulfate. After filtration and removal of the solvent, 111.4 g (515 mmole, 94%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil, which is reacted further without purification.

IR (CHCl₃): 3480, 3013, 2950, 2874, 1262, 1133, 1074, 1026 and 808 cm⁻¹.

Example 1c

(3S)-2,2-Dimethyl-3-(tetrahydropyran-2(R)-yloxy)-pent-4-en-1-ol and (3S)-2,2-dimethyl-3-(tetrahydropyran-2(S)-yloxy)-pent-4-en-1-ol

A suspension of 295 g of methyl triphenylphosphonium bromide in 2.5 L anhydrous tetrahydrofuran is treated under a dry argon atmosphere at -60°C with 313 mL of a 2.4 molar solution of n-butyllithium in n-hexane, the mixture is allowed to warm up to 23°C, stirred for one hour and then cooled to 0°C. Then, a solution of 66.2 g (306 mmole) of the compound prepared according to Example 1b in 250 mL of tetrahydrofuran, the mixture is allowed to warm to 23°C and is stirred for 18 hours. It is poured into a saturated sodium hydrogen carbonate solution, extracted several times with dichloromethane and the combined organic extracts are dried over sodium sulfate. After filtration and removal of the solvent, the residue is chromatographed on approximately 5 L fine silica gel with a gradient system consisting of n-hexane and ethyl acetate. Thus, 36.5 g (170 mmole, 56%) of the nonpolar and 14.4 g (67.3 mmole, 22%) of the polar THP isomer of the compound in the title as well as 7.2 g (33.3 mmole, 11%) of the starting material are isolated, each as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃), nonpolar isomer: δ = 0.78 (3H), 0.92 (3H), 1.41-1.58 (4H), 1.63-1.87 (2H), 3.18 (1H), 3.41 (1H), 3.48 (1H), 3.68 (1H), 3.94 (1H), 4.00 (1H), 4.43 (1H), 5.19 (1H), 5.27 (1H), 5.75 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃), polar isomer: δ = 0.83 (3H), 0.93 (3H), 1.42-1.87 (6H), 2.76 (1H), 3.30 (1H), 3.45 (1H), 3.58 (1H), 3.83 (1H), 3.89 (1H), 4.65 (1H), 5.12-5.27 (2H), 5.92 (1H) ppm.

Example 1d

(3S)-1-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethylpentane-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pent-4-ene

A solution of 59.3 g (277 mmole) of the THP isomer mixture prepared according to Example 1c in 1000 mL of anhydrous dimethylformamide is treated under a dry argon atmosphere with 28 g of imidazole, 85 mL of tert-butyldiphenylchlorosilane and the mixture is stirred for 16 hours at 23°C. Then it is poured into water, extracted several times with dichloromethane, the combined organic extracts are washed with water and dried over sodium sulfate. After filtration and removal of the solvent, the residue is chromatographed on fine silica gel

with a gradient system of n-hexane and ethyl acetate. Thus, 106.7 g (236 mmole, 85%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.89 (3H), 0.99 (3H), 1.08 (9H), 1.34-1.82 (6H), 3.40 (1H), 3.51 (2H), 3.76 (1H), 4.02 (1H), 4.67 (1H), 5.18 (1H), 5.23 (1H), 5.68 (1H), 7.30-7.48 (6H), 7.60-7.73 (4H) ppm.

Example 1e

(3S)-1-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pentan-5-ol

A solution of 3.09 g (6.83 mmole) of the compound prepared according to Example 1d in 82 mL of tetrahydrofuran is treated under an atmosphere of dry argon at 23°C with 13.1 mL of a 1 molar solution of borane in tetrahydrofuran, and the reaction is allowed to proceed for 1 hour. Then 16.4 mL of a 5% sodium hydroxide solution as well as 8.2 mL of a 30% hydrogen peroxide solution are added under cooling in ice and stirring is continued for another 30 minutes. The mixture is poured into water, extracted several times with ethyl acetate, the combined organic extracts are washed with water, saturated sodium chloride solution and dried over magnesium sulfate. The residue obtained after filtration and removal of the solvent is purified by chromatography on fine silica gel with a gradient system of n-hexane and ethyl acetate. Thus, 1.78 g (3.78 mmole, 55%) of the compound in the title are isolated as a chromatographically separable mixture of the two THP epimers, as well as 0.44 g (1.14 mmole, 17%) of the compound in the title from Example 6, all as colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃), nonpolar THP isomer: δ = 0.80 (3H), 0.88 (3H), 1.10 (9H), 1.18-1.80 (9H), 3.27 (1H), 3.39 (1H), 3.48 (1H), 3.64 (1H), 3.83 (1H), 3.90-4.08 (2H), 4.49 (1H), 7.31-7.50 (6H), 7.58-7.73 (4H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃), polar THP isomer: δ = 0.89 (3H), 0.98 (3H), 1.08 (9H), 1.36-1.60 (4H), 1.62-1.79 (3H), 1.88 (1H), 2.03 (1H), 3.37 (1H), 3.50 (1H), 3.57 (1H), 3.62-3.83 (4H), 4.70 (1H), 7.30-7.48 (6H), 7.61-7.73 (4H) ppm.

Example 1f

(3S)-1-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethyl-3-hydroxy-pent-4-ene

A solution of 106.7 g (236 mmole) of the compound prepared according to Example 1d in 1.5 L anhydrous ethanol is treated under a dry argon atmosphere with 5.9 g of pyridinium-p-

toluenesulfonate, followed by heating for 6 hours at 50°C. After the removal of the solvent, the residue is chromatographed on fine silica gel with a mixture of n-hexane and ethyl acetate. Thus, 82.6 g (224 mmole, 95%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil, which additionally contains approximately 5 g of ethoxytetrahydropyran.

¹H-NMR (CDCl₃ of an analytical sample: δ = 0.89 (6H), 1.08 (9H), 3.45 (1H), 3.49 (1H), 3.58 (1H), 4.09 (1H), 5.21 (1H), 5.33 (1H), 5.93 (1H), 7.34-7.51 (6H), 7.63-7.73 (4H) ppm.

Example 1g

(3S)-1-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethyl-pentane-3,5-diol

A solution of 570 mg (1.55 mmole) of the compound prepared according to Example 1f is treated analogously to Example 1e and, after work-up and purification, 410 mg (1.06 mmole, 68%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.82 (3H), 0.93 (3H), 1.08 (9H), 1.56-1.79 (2H), 3.11 (1H), 3.50 (2H), 3.78-3.92 (3H), 4.02 (1H), 7.34-7.51 (6H), 7.61-7.71 (4H) ppm.

Example 1h

4(S)-[2-Methyl-1-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-prop-2-yl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane

A solution of 100 mg (0.212 mmole) of the compounds prepared according to Example 1e in 2.6 mL of anhydrous acetone, is treated under a dry argon atmosphere with 78.9 mg of copper(II) sulfate, and a spatula-tip of p-toluenesulfonic acid monohydrate, followed by stirring for 16 hours at 23°C. Saturated sodium hydrogen carbonate solution is added, the mixture is extracted with diethyl ether several times, washed with saturated sodium chloride solution and dried over sodium sulfate. The residue obtained after filtration and removal of the solvent is purified by chromatography on fine silica gel with a gradient system of n-hexane and ethyl acetate. Thus, 24 mg (56 μ mole, 27%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.83 (3H), 0.89 (3H), 1.07 (9H), 1.30 (1H), 1.36 (3H), 1.44 (3H), 1.71 (1H), 3.24 (1H), 3.62 (1H), 3.86 (1H), 3.91-4.03 (2H), 7.31-7.48 (6H), 7.61-7.74 (4H) ppm.

Variant II

320 mg (0.88 mmole) of the compound prepared according to Example 1g is treated analogously to Example 1h; Variant I, and after work-up and purification, 234 mg (0.548 mmole, 62%) of the compound in the title, are isolated.

Variant III

A solution of 5.60 g (14.5 mmole) of the compound prepared according to Example 1g in 250 mL of anhydrous dichloromethane is treated in a dry argon atmosphere with 10 mL of 2,2-dimethoxypropane, 145 mg of camphor-10-sulfonic acid, followed by stirring for 6 hours at 23°C. Then, triethylamine is added, the mixture is diluted with ethyl acetate, washed with saturated sodium hydrogen carbonate solution and dried over sodium sulfate. After filtration and removal of the solvent, the residue is chromatographed on fine silica gel with a mixture of n-hexane and ethyl acetate. Thus, 5.52 g (12.9 mmole, 89%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

Example 1i**(4S)-4-(2-Methyl-1-hydroxy-prop-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane**

A solution of 5.6 g (13.1 mmole) of the compound prepared according to Example 1h, in 75 mL of anhydrous tetrahydrofuran, is treated under a dry argon atmosphere with 39 mL of 1 molar solution of tetrabutylammonium fluoride in tetrahydrofuran, followed by heating for 16 hours at 50°C. Then, saturated sodium hydrogen carbonate solution is added, followed by extraction several times with ethyl acetate, washing with saturated sodium chloride solution and drying over sodium sulfate. The residue obtained after filtration and removal of the solvent is purified by chromatography on fine silica gel with a gradient system of n-hexane and ethyl acetate. Thus, 2.43 g (12.9 mmole, 99%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.87 (3H), 0.90 (3H), 1.35 (1H), 1.37 (3H), 1.43 (3H), 1.77 (1H), 2.93 (1H), 3.36 (1H), 3.53 (1H), 3.79 (1H), 3.87 (1H), 3.96 (1H) ppm.

Example 1k

(4S)-4-(2-Methyl-1-oxo-prop-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane

A solution of 0.13 mL oxalyl chloride in 5.7 mL of anhydrous dichloromethane is cooled under a dry argon atmosphere to -70°C, 0.21 mL of dimethylsulfoxide, the solution of 200 mg (1.06 mmole) of the compound prepared according to Example 1i in 5.7 mL of anhydrous dichloromethane is added and the mixture is stirred for 0.5 hours. Then, 0.65 mL of triethylamine are added, the mixture is allowed to react for 1 hour at -30°C and then n-hexane and saturated sodium hydrogen carbonate solution are added. The organic phase is separated, the aqueous phase is extracted several times with n-hexane, the combined organic extracts are washed with water and dried over magnesium sulfate. The residue obtained after filtration and removal of the solvent is reacted further without purification.

Example 1l

(4S)-4-((3RS)-2-Methyl-3-hydroxy-pent-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane

A solution of 900 mg (4.83 mmole) of the compound prepared according to Example 1k in 14 mL of anhydrous diethyl ether is treated under a dry argon atmosphere at 0°C with 2.42 mL of a 2.4 molar solution of ethylmagnesium bromide in diethyl ether, allowing the mixture to warm up to 23°C, followed by stirring for 16 hours. Then, saturated ammonium chloride solution is added, the organic phase is separated and dried over sodium sulfate. The residue obtained after filtration and removal of the solvent is purified by chromatography on fine silica gel with a gradient system of n-hexane and ethyl acetate. Thus, 863 mg (3.99 mmole, 83%) of the chromatographically separable 3R- and 3S-epimers of the compound in the title as well as 77 mg of the title compound described in Example 1i are isolated, each as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃) nonpolar isomer: δ = 0.86 (3H), 0.89 (3H), 1.03 (3H), 1.25-1.37 (2H), 1.37 (3H), 1.46 (3H), 1.49 (1H), 1.84 (1H), 3.35 (1H), 3.55 (1H), 3.81-4.02 (3H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) polar isomer: δ = 0.72 (3H), 0.91 (3H), 0.99 (3H), 1.25-1.44 (2H), 1.38 (3H), 1.43-1.60 (1H), 1.49 (3H), 1.76 (1H), 3.39 (1H), 3.63 (1H), 3.79-4.03 (3H) ppm.

Example 1m

(4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-pent-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane

A solution of 850 mg (3.93 mmole) of a mixture of the compounds prepared according to Example 1l in 63 mL of anhydrous dichloromethane is treated with a molecular sieve (4A, approximately 80 spheres), 690 mg of N-methyl-morpholino-N-oxide, 70 mg of tetrapropyl-ammonium perruthenate, followed by stirring for 16 hours at 23°C under a dry argon atmosphere. The mixture is evaporated and the obtained crude product is purified by chromatography on approximately 200 mL of fine silica gel with a gradient system of n-hexane and ethyl acetate. Thus, 728 mg (3.39 mmole, 86%) of the compound in the title are isolated as colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.00 (3H), 1.07 (3H), 1.11 (3H), 1.31 (3H), 1.32 (3H), 1.41 (3H), 1.62 (1H), 2.52 (2H), 3.86 (1H), 3.97 (1H), 4.05 (1H) ppm.

Example 1n

4-tert-Butyldimethylsilyloxy-but-2-in-1-ol

A solution of 100 g of 2-buten-1-ol and 158 g of imidazole in 300 mL of dimethylformamide is treated at 0°C under nitrogen by dropwise addition of a solution of 175 g of tert-butyl-dimethylsilyl chloride in 100 mL of a 1:1 mixture of hexane and dimethylformamide, followed by stirring for 2 hours at 0°C and 16 hours at 22°C. The reaction mixture is diluted with 2.5 L of ether, washed once with water, once with 5% sulfuric acid, once with water, once with saturated sodium hydrogen carbonate solution and to neutrality with half-saturated sodium chloride solution. After drying over sodium sulfate and filtration, the mixture is evaporated in vacuum. The residue thus obtained is purified by chromatography on silica gel. With hexane/0-40% ether, 74.3 g of the compound in the title are obtained as a colorless oil.

IR (film): 3357, 2929, 2858, 1472, 1362, 1255, 1132, 1083, 1015, 837, 778 cm⁻¹.

Example 1o

(4R,5S,2'S)-4-Methyl-5-phenyl-3-[1-oxo-2-methyl-6-(tert-butyldimethylsilyloxy)-hex-4-in-1-yl]-2-oxazolidinone

To 21 g of a solution of the silyl ether prepared in Example 1n in 125 mL of toluene, 11.3 mL of lutidine are added under nitrogen. Then, the mixture is cooled to -40°C and, at this temperature, 17.7 mL of trifluoromethanesulfonic acid anhydride are added dropwise. The mixture is diluted with 100 mL of hexane and stirred for 10 minutes. This solution is added under nitrogen through a reversed sintered glass filter to a solution which was prepared from 17.8 g of hexamethyldisilazane in 140 mL of tetrahydrofuran with 73.5 mL of a 1.6 M solution of butyllithium in hexane at -60°C (10 minutes of additional stirring time) and 23.3 g of (4R,5S)-4-methyl-5-phenyl-3-propionyl-2-oxazolidinone in 62 mL of tetrahydrofuran (30 minutes additional stirring time). Stirring is continued for 1 hour at -60°C and then 6 mL of acetic acid in 5 mL of tetrahydrofuran are added; the reaction mixture is allowed to warm up to 22°C. It is poured into 80 mL of water and extracted 3 times with ether. The combined organic phases are washed twice with saturated sodium chloride solution and dried over sodium sulfate. After filtration, it is evaporated in vacuum. The residue thus obtained is purified by chromatography on silica gel. With hexane/0-20% ether, 16.0 g of the compound in the title are obtained as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.10 (6H), 0.90 (9H), 0.92 (3H), 1.28 (3H), 2.47 (1H), 2.61 (1H), 3.96 (1H), 4.26 (2H), 4.78 (1H), 5.68 (1H), 7.31 (1H), 7.3-7.5 (3H) ppm.

Example 1p

(2S)-2-Methyl-6-(tert-butyldimethylsilyloxy)-4-hexynoic acid ethyl ester

To a solution of 39.3 g of the alkylation product prepared according to Example 1o in 120 mL of ethanol, 9.0 mL of titanium(IV) ethylate are added under nitrogen followed by heating under reflux for 4 hours. The reaction mixture is evaporated in vacuum and the residue is dissolved in 100 mL of ethyl acetate. Three mL of water are added, followed by stirring for 20 minutes, the precipitate is filtered off under suction and washed thoroughly with ethyl acetate. The filtrate is evaporated, 200 mL of hexane are added to it and the precipitate is filtered off. The precipitate is washed thoroughly with hexane. The filtrate is evaporated in vacuum and the residue thus obtained is purified by chromatography on silica gel. With hexane/0-20% ether, 25.4 g of the compound in the title is obtained as a colorless oil.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ = 0.10 (3H), 0.90 (9H), 1.2-1.3 (6H), 2.37 (1H), 2.54 (1H), 2.60 (1H), 4.12 (2H), 4.27 (2H) ppm.

Example 1q

(2S)-2-Methyl-6-(tert-butyldimethylsilyloxy)-hexanoic acid ethyl ester

A solution of 10.5 g of the ester prepared according to Example 1p in 200 mL of ethyl acetate is treated with 1 g of 10% palladium on carbon and the mixture is stirred for 3 hours at 22°C in a hydrogen atmosphere. Then the catalyst is filtered off, washed thoroughly with ethyl acetate and the filtrate is evaporated in vacuum. The residue thus obtained is purified by chromatography on silica gel. With hexane/0-10% ether, 9.95 g of the compound in the title are obtained as a colorless oil.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ = 0.01 (6H), 0.84 (9H), 1.07 (3H), 1.18 (3H), 1.2-1.7 (6H), 2.38 (1H), 3.57 (2H), 4.05 (2H) ppm.

Example 1r

(2S)-2-Methyl-6-(tert-butyldimethylsilyloxy)-hexan-1-ol

To a solution of 9.94 g of the ester prepared in Example 1q, in 130 mL of toluene, 63 mL of a 1.2 M solution of diisobutylaluminum hydride in toluene are added at -40°C under nitrogen and the mixture is stirred for 1 hour at this temperature. Then, carefully, 15 mL of isopropanol and after 10 minutes 30 mL of water are added, allowing the mixture to come to 22°C, and then the mixture is stirred at this temperature for 2 hours. The precipitate is filtered off, washed thoroughly with ethyl acetate and the filtrate is evaporated in vacuum. The residue thus obtained is purified by chromatography on silica gel. Using hexane/0-30% ether, 7.9 g of the compound in the title are obtained as a colorless oil. $[\alpha]_D -8.1^\circ$ ($c = 9.07$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.07 (3H), 0.89 (9H), 0.91 (3H), 1.0-1.7 (7H), 3.48 (2H), 3.52 (2H) ppm.

Example 1s

(2S)-2-Methyl-6-(tert-butyldimethylsilyloxy)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-hexane

To 6.4 g of the alcohol prepared according to Example 1r in 26 mL of methylene chloride, 3.52 mL of dihydropyran are added at 0°C under argon, followed by 49 mg of p-toluene-sulfonic acid monohydrate. After 1.5 hours of stirring at 0°C, 10 mL of saturated sodium hydrogen carbonate solution are added, followed by dilution with ether. The organic phase is washed twice with half-saturated sodium chloride solution and dried over sodium sulfate. After filtration, it is evaporated in vacuum and the residue thus obtained is purified by chromatography on silica gel. With hexane/0-5% ether, 4.75 g of the compound in the title are obtained as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.05 (6H), 0.89 (9H), 0.92 (3H), 1.0-1.9 (13H), 3.19 (1H), 3.50 (1H), 3.55-3.65 (3H), 4.87 (1H), 4.57 (1H) ppm.

Example 1t

(5S)-5-Methyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-hexan-1-ol

To a solution of 4.7 g of the THP ether prepared according to Example 1s, in 170 mL of tetrahydrofuran, 13.5 g of tetrabutylammonium fluoride trihydrate are added under nitrogen, followed by stirring for 3 hours. Then the reaction mixture is diluted with 800 mL of ether and is washed three times using 20 mL of half-saturated sodium chloride solution each time followed by drying over sodium sulfate. After filtration, the mixture is evaporated in vacuum and the residue thus obtained is purified by chromatography on silica gel. With hexane/0-50% ethyl acetate, 2.88 g of the compound in the title are obtained as a colorless oil.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 0.90/0.92 (3H), 1.1-1.9 (13H), 3.18 (1H), 3.40-3.65 (4H), 3.82 (1H), 4.53 (1H) ppm.

Example 1u

(2S)-6-Iodo-2-methyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-hexane

To a solution of 13.4 g of triphenylphosphine and 3.47 g of imidazole in 200 mL of methylene chloride, 12.9 g of iodine are added. Then, the alcohol prepared in Example 1t in 50 mL of methylene chloride is added dropwise at 22°C, followed by stirring for 30

minutes. The mixture is evaporated in vacuum and the residue thus obtained is purified by chromatography on silica gel. With hexane/5% ether, 10.2 g of the compound in the title are obtained as a slightly yellow-colored oil.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.94/0.95$ (3H), 1.0-1.9 (13H), 3.1-3.3 (3H), 3.4-3.7 (2H), 3.85 (1H), 4.57 (1H) ppm.

Example 1v

(5S)-5-Methyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-hex-1-yl-triphenylphosphoniumiodide

A mixture of 10.2 g of the iodide prepared above, 40.9 g of triphenylphosphine and 12.1 g of N-ethyldiisopropylamine is stirred at 80°C for 6 hours. After cooling, it is dissolved in 30 mL of methylene chloride and 500 mL of ether are added. The mixture is stirred for 10 minutes and then decanted. This is repeated another four times. The residue thus obtained is dissolved in anhydrous tetrahydrofuran, toluene is added, followed by evaporation in vacuum. Thus, 17.1 g of the compound in the title is obtained as a solid foam.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.85/0.86$ (3H), 1.10 (1H), 1.7-1.9 (13H), 3.13 (1H), 3.40-3.55 (2H), 3.64 (1H), 3.79 (1H), 4.49 (1H), 7.6-7.9 (15H) ppm.

Example 1w

(S)-Dihydro-3-hydroxy-2(3H)-furanone

10 g of L-(-)-malic acid are stirred in 45 mL of trifluoroacetic acid anhydride for 2 hours at 25°C. Then the mixture is evaporated in vacuum, 7 mL of methanol are added to the residue and stirring is continued for 12 hours. This is followed by evaporation in vacuum. The obtained residue is dissolved in 150 mL of absolute tetrahydrofuran. The mixture is cooled to 0°C and 150 mL of borane/tetrahydrofuran complex is added, followed by stirring for 2.5 hours at 0°C. Then 150 mL of methanol are added. Stirring is continued for 1 hour at room temperature and then the mixture is evaporated in vacuum. The obtained crude product is dissolved in 80 mL of toluene. Then 5 g of Dowex[®] (activated, acid) are added and the mixture is boiled for one hour under reflux. The Dowex[®] is filtered off and the filtrate is evaporated in vacuum. The obtained crude product (7.61 g) is used in the next step without purification.

Example 1x

(S)-Dihydro-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2(3H)-furanone

To a solution of 7.61 g of the substance described in Example 1w and 10 g of imidazole in 100 mL of *N,N*-dimethylformamide, 24 mL of tert-butyldiphenylsilyl chloride are added. Stirring is continued for two hours at 25°C and then the reaction mixture is poured into ice-cold saturated sodium hydrogen carbonate solution. It is extracted with ethyl acetate, the organic phase is washed with saturated sodium chloride solution, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuum. After column chromatography of the crude product on silica gel with a mixture of hexane/ethyl acetate, 13.4 g of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.72 (2H), 7.70 (2H), 7.40-7.50 (6H), 4.30-4.42 (2H), 4.01 (1H), 2.10-2.30 (2H), 1.11 (9H) ppm.

Example 1y

(2RS,3S)-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]tetrahydro-2-furanol

To a solution of 13.4 g of the substance described in Example 1x in 150 mL of absolute tetrahydrofuran, 80 mL of a 1 molar solution of diisobutylaluminum hydride in hexane are added at -78°C. Stirring is continued for 45 minutes at -78°C, followed by quenching with water. The mixture is extracted with ethyl acetate, the organic phase is washed with saturated sodium chloride solution, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuum. Thus, 13.46 g of the compound in the title are obtained, which is used without purification in the next step.

Example 1z

(2RS,3S)-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-1,4-pentanediol

To 20 mL of a 3 molar solution of methylmagnesium chloride in tetrahydrofuran, a solution of 13.46 g of the substance described in Example 1y in 150 mL of absolute tetrahydrofuran are added dropwise at 0°C. Stirring is continued at 0°C for one hour and then the mixture is poured into saturated aqueous ammonium chloride solution. It is extracted with ethyl acetate, the organic phase is washed with saturated sodium chloride solution, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuum. After column chromatography of the crude

product on silica gel with a mixture of hexane/ethyl acetate, 11.42 g of the compound in the title are obtained.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.65\text{--}7.75$ (4H), $7.40\text{--}7.55$ (6H), 5.20 (1H), 4.30 (2H), 3.70 (1H), 1.80 (2H), 1.05 (9H) ppm.

Example 1aa

(2RS,3S)-5-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2-pentanol

To a solution of 11.42 g of the substance described in Example 1z and 3.25 g of 1H-imidazole in 120 mL of *N,N*-dimethylformamide, 4.9 g of *tert*-butyldimethylsilyl chloride are added. Stirring is continued for 2 hours at 25°C and then the reaction mixture is poured into ice-cold saturated sodium hydrogen carbonate solution. This is followed by extraction with ethyl acetate, and then the organic phase is washed with saturated sodium chloride solution, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuum. After column chromatography of the crude product on silica gel with a mixture of hexane/ethyl acetate, 10.64 g of the compound in the title are obtained.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.60\text{--}7.70$ (4H), $7.30\text{--}7.45$ (6H), $3.70\text{--}3.80$ (2H), 3.40 (1H), 3.00 (1H), 1.80 (1H), 1.60 (1H), $1.05\text{--}1.12$ (12H), 0.82 (9H), 0.02 (6H) ppm.

Example 1ab

(3S)-5-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2-pentanone

To 7.37 mL of oxalyl chloride in 80 mL of dichloromethane, 13 mL of dimethylsulfoxide are added at -78°C . Stirring is continued for 3 minutes and then 10.46 g of the substance described in Example 1aa in 100 mL of dichloromethane are added. After another 15 minutes of stirring time, 52 mL of triethylamine are added dropwise. Then, the mixture is allowed to warm up to 0°C . After that, the reaction mixture is poured into saturated sodium hydrogen carbonate solution. It is extracted with dichloromethane, and then the organic phase is washed with saturated sodium chloride solution, dried over sodium sulfate and

evaporated in vacuum. After column chromatography of the crude product on silica gel with a mixture of hexane/ethyl acetate, 9.3 g of the compound in the title are obtained.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.60-7.70 (4H), 7.32-7.50 (6H), 4.25 (1H), 3.72 (1H), 3.58 (1H), 2.05 (3H), 1.90 (1H), 1.75 (1H), 1.13 (9H), 0.89 (9H), 0.01 (6H) ppm.

Example 1 ac

(E,3S)-1-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-ene

The solution of 6.82 g of diethyl(2-methylthiazol-4-yl)methane phosphonate in 300 mL of anhydrous tetrahydrofuran, is cooled in a dry argon atmosphere to -5°C, followed by the addition of 16.2 mL of a 1.6 molar solution of n-butyllithium in n-hexane. The mixture is allowed to warm up to 23°C and is stirred for 2 hours. Then it is cooled to -78°C, the solution of 6.44 g (13.68 mmole) of the compound prepared in Example 1ab in 150 mL of tetrahydrofuran are added dropwise, the mixture is allowed to warm up to 23°C and is stirred for 16 hours. It is poured into saturated ammonium chloride solution, extracted several times with ethyl acetate, the combined organic extracts are washed with saturated sodium chloride solution and dried over sodium sulfate. The residue obtained after filtration and removal of solvent is purified by chromatography on fine silica gel with a gradient system of n-hexane and ethyl acetate. Thus, 6.46 g (11.4 mmole, 83%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.04 (6H), 0.83 (9H), 1.10 (9H), 1.79 (1H), 1.90 (1H), 1.97 (3H), 2.51 (3H), 3.51 (2H), 4.38 (1H), 6.22 (1H), 6.74 (1H), 7.23-7.47 (6H), 7.63 (2H), 7.70 (2H) ppm.

Example 1ad

(E,3S)-3-[[1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en-1-ol

The solution of 4.79 g (8.46 mmole) of the compound, prepared according to Example 1ac in 48 mL of tetrahydrofuran, is treated with 48 mL of a 65:35:10 mixture of glacial acetic acid/water/tetrahydrofuran and stirred for 2.5 days at 23°C. It is poured into saturated sodium carbonate solution, extracted several times with ethyl acetate, the combined organic

extracts are washed with saturated sodium chloride solution and dried over sodium sulfate. The residue obtained after filtration and removal of the solvent is purified by chromatography on fine silica gel with a gradient system of n-hexane and ethyl acetate. Thus, 3.42 g (7.57 mmole, 90%) of the compound in the title are isolated as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.10 (9H), 1.53 (1H), 1.81 (2H), 1.96 (3H), 2.71 (3H), 3.59 (2H), 4.41 (1H), 6.38 (1H), 6.78 (1H), 7.26-7.49 (6H), 7.65 (2H), 7.72 (2H) ppm.

Example 1ae

(E,3S)-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-enal

To 1.55 mL of oxalyl chloride in 14.4 mL of methylene chloride, 2.73 mL of dimethylsulfoxide in 11.5 mL of methylene chloride are added dropwise at -70°C. Stirring is continued for 10 minutes and then 6.0 g of the alcohol described in Example 1ad in 11.5 mL of methylene chloride are added. After another 2 hours of stirring, 5.55 mL of triethylamine are added dropwise. Then the mixture is allowed to warm up to -40°C over the course of 1 hour and the reaction mixture is poured into 30 mL of water. The mixture is extracted twice with methylene chloride, the organic phase is washed with saturated sodium chloride solution, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuum. The crude product thus obtained is used in the next step without further purification.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.09 (9H), 2.01 (3H), 2.51 (1H), 2.66 (1H), 2.72 (3H), 4.69 (1H), 6.43 (1H), 6.81 (1H), 7.3-7.8 (10H), 9.63 (1H) ppm.

Example 1af

(E,4S,2RS)-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-5-methyl-6-(2-methylthiazol-4-yl)-hex-5-en-2-ol

To a solution of 5.9 g of the aldehyde prepared above, in 83 mL of tetrahydrofuran, 6.94 mL of a 3 molar methylmagnesium chloride solution in tetrahydrofuran are added dropwise at -10°C under nitrogen. After stirring for 30 minutes at -10°C, the reaction mixture is added to saturated ammonium chloride solution and extracted three times with ether. The combined organic phases are washed with saturated sodium chloride solution, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuum. The crude product thus obtained is purified by

chromatography on silica gel. With hexane/0-80% ethyl acetate, 5.3 g of the compound in the title are obtained as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.00-1.15 (12H), 1.55-1.90 (2H), 1.90/2.04 (3H), 2.69/2.72 (3H), 3.90 (1H), 4.40/4.48 (1H), 6.23/6.51 (1H), 6.69/6.80 (1H), 7.20-7.50 (6H), 7.60-7.80 (4H) ppm.

Example 1ag

(E,4S)-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-5-methyl-6-(2-methylthiazol-4-yl)-hex-5-en-2-one

To a solution of 5.25 g of the alcohol described above in 113 mL of acetone, 22.5 mL of Jones reagent are added dropwise at -40°C under vigorous stirring. The reaction mixture is allowed to warm up to -10°C in one hour and then 0.5 mL of isopropanol are added and stirring is continued for another 15 minutes. Now it is diluted with ether, washed four times with saturated sodium chloride solution, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuum after filtration. The residue thus obtained is purified by chromatography on silica gel. With hexane/0-60% ethyl acetate, 4.01 g of the compound in the title are obtained as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.07 (9H), 1.94 (3H), 2.00 (3H), 2.59 (1H), 2.70 (3H), 2.74 (1H), 4.73 (1H), 6.29 (1H), 6.75 (1H), 7.25-7.50 (6H), 7.60-7.75 (4H) ppm.

Example 1ah

(1E,5E/Z,3S,10S)-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2,5,10-trimethyl-1-(2-methylthiazol-4-yl)-11-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-undec-1,5-diene

To a solution of 7.24 g of the phosphonium salt described in Example 1v, in 80 mL of tetrahydrofuran, 11.5 mL of a 1 molar solution of sodium bis(trimethylsilylamide) in tetrahydrofuran are added at 0°C under argon and then the mixture is stirred for 30 minutes at 22°C. Then, at -40°C, 2.61 g of the ketone prepared in Example 1ag in 8 mL of tetrahydrofuran are added and the mixture is stirred for 45 minutes at this temperature. The reaction mixture is introduced into saturated ammonium chloride solution and is extracted four times with ether. The combined organic phases are washed with saturated sodium chloride solution, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuum after filtration. The

residue thus obtained was purified with those from two other batches, in which a total of 3.57 g of the ketones from Example 1 ag were reacted, using chromatography on silica gel. With hexane/0-70% ether, 3.7 g of the compound in the title are obtained as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.80-0.92 (3H), 0.92-1.95 (13H), 1.07 (9H), 1.30/1.44 (3H), 1.98/1.99 (3H), 2.15-2.40 (2H), 2.70 (3H), 3.08/3.18 (1H), 3.47-3.62 (2H), 3.85 (1H), 4.27 (1H), 4.55 (1H), 5.05 (1H), 6.19 (1H), 6.78 (1H), 7.24-7.48 (6H), 7.57-7.78 (4H) ppm.

Example 1ai

(6E/Z,10E,2S,9S)-9-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2,7,10-trimethyl-11-(2-methylthiazol-4-yl)-undec-6,10-dien-1-ol

To a solution of 4.0 g of the compound prepared in Example 1ah, in 21 mL of ethanol, 156 mg of pyridinium-p-toluenesulfonate are added and the mixture is stirred under argon for 24 hours at 50°C. Then it is evaporated in vacuum and the residue thus obtained is purified by chromatography on silica gel. With hexane/0-60% ethyl acetate, 2.59 g of the compound in the title are obtained as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.82/0.85 (3H), 0.91 (2H), 1.08 (9H), 1.05-1.90 (5H), 1.38/1.45 (3H), 2.00 (3H), 2.20-2.40 (2H), 2.70 (3H), 3.30-3.48 (2H), 4.26 (1H), 4.98/5.05 (1H), 6.15/6.18 (1H), 6.79 (1H), 7.20-7.50 (6H), 7.60-7.76 (4H) ppm.

Example 1ak

(6E/Z,10E,2S,9S)-9-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2,7,10-trimethyl-11-(2-methylthiazol-4-yl)-undec-6,10-dienal

To 0.416 mL of oxalyl chloride in 3.5 mL of methylene chloride, 0.729 mL of dimethylsulfide in 3.0 mL of methylene chloride are added dropwise at -70°C. The mixture is stirred for 10 minutes and then 2.0 g of the alcohol prepared above in 3.0 mL of methylene chloride are added. After another 2 hours of stirring, 1.49 mL of triethylamine are added dropwise. The mixture is allowed to warm up to -40°C within one hour and is introduced into 15 mL of water. It is extracted twice with methylene chloride, the organic phase is washed with saturated sodium chloride solution, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuum. The crude product thus obtained (1.96 g) is used in the next step without further purification.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.97/1.01 (3H), 1.07 (9H), 1.0-2.1 (6H), 1.45/1.55 (3H), 2.00/2.01 (3H), 2.10-2.48 (3H), 2.69 (3H), 4.25/4.27 (1H), 5.01/5.03 (1H), 6.16/6.17 (1H), 6.79 (1H), 7.25-7.50 (6H), 7.58-7.77 (4H), 9.49/9.54 (1H) ppm.

Example 1al

(4S(4R,5S,6S,11E/Z,13S,14E))-4-(13-[[1,1-Dimethylethyl]diphenylsilyl]oxy]-15-(2-methyl-4-thiazolyl)-3-oxo-5-hydroxy-2,4,6,11,14-pentamethyl-pentadeca-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane (A) and

(4S(4R,5R,6S,11E/Z,13S,14E))-4-(13-[[1,1-Dimethylethyl]diphenylsilyl]oxy]-15-(2-methyl-4-thiazolyl)-3-oxo-5-hydroxy-2,4,6,11,14-pentamethyl-pentadeca-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane (B)

To a solution of 0.62 mL of diisopropylamine in 3 mL of tetrahydrofuran, 1.92 mL of a 2.4 molar solution of butyllithium in hexane are added at -30°C under argon. After 15 minutes of stirring, the mixture is cooled to -70°C and a solution of 857 mg of the compound prepared according to Example 1l in 3 mL of tetrahydrofuran is added dropwise. After one hour of stirring, 500 mg of the aldehyde prepared in Example 1ak in 3 mL of tetrahydrofuran are added dropwise. After 1.5 hours of stirring at this temperature, the reaction mixture is added to saturated ammonium chloride solution and extracted several times with ethyl acetate. The combined organic phases are washed with saturated sodium chloride, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuum after filtration. The residue thus obtained is purified by chromatography on silica gel. With hexane/0-50% ether, 1.62 g of the compound in the title (A) are obtained as a colorless oil and 0.12 g of the diastereomeric compound B are obtained as a pale-yellow oil.

¹H-NMR (CDCl₃) of A: δ = 0.75/0.79 (3H), 1.00/1.01 (3H), 1.05 (9H), 1.09/1.10 (3H), 1.20 (3H), 1.30/1.43 (3H), 1.35 (3H), 1.43(3H), 0.80-1.95 (10H), 1.96/1.99 (3H), 2.03-2.40 (2H), 2.70 (3H), 3.18-3.40 (2H), 3.80-4.09 (3H), 4.27 (1H), 5.06 (1H), 6.18 (1H), 6.79 (1H), 7.22-7.48 (6H), 7.58-7.77 (4H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) of B: δ = 0.80-2.80 (18H), 1.02 (3H), 1.08 (12H), 1.28 (3H), 1.33 (3H), 1.41/1.42 (3H), 1.97/1.98 (3H), 2.71 (3H), 3.13-3.57 (2H), 3.75-4.15 (3H), 4.26 (1H), 5.03 (1H), 6.18 (1H), 6.78 (1H), 7.22-7.50 (6H), 7.53-7.70 (4H) ppm.

Example 1am

(4S(4R,5S,6S,11E/Z,13S,14E))-4-(13-[[1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-15-(2-methyl-4-thiazolyl)-3-oxo-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-2,4,6,11,14-pentamethyl-pentadeca-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane

To a solution of the compound in title A prepared above in 30 mL of methylene chloride, 200 mg of p-toluenesulfonic acid monohydrate and 3.03 mL of dihydropyran are added, followed by stirring for 3 days at 22°C. Then, the reaction mixture is poured into saturated sodium hydrogen carbonate solution and extracted with methylene chloride. The combined organic phases are washed with saturated sodium chloride solution, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuum after filtration. The residue thus obtained is purified by chromatography on silica gel. With hexane/0-40% ethyl acetate, 1.53 g of the compound in the title are obtained as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.8-2.55 (37H), 1.06 (9H), 1.96/1.98 (3H), 2.69 (3H), 3.10-4.15 (8H), 4.26 (1H), 4.40-4.63 (1H), 5.05 (1H), 6.17 (1H), 6.78 (1H), 7.21-7.48 (6H), 7.55-7.74 (4H) ppm.

Example 1an

(4S(4R,5S,6S,11E/Z,13S,14E))-4-(13-Hydroxy-15-(2-methyl-4-thiazolyl)-3-oxo-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-2,4,6,11,14-pentamethyl-pentadeca-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane

To a solution of the compound prepared above, in 50 mL of tetrahydrofuran, 5.34 mL of a 1 molar solution of tetrabutylammonium fluoride in tetrahydrofuran are added and the mixture is first stirred for 12 hours at 22°C and then for 4 hours at 50°C. Then the reaction mixture is poured into saturated ammonium chloride solution and extracted with ethyl acetate. The organic phase is dried over sodium sulfate and is evaporated in vacuum after filtration. The residue thus obtained is purified by chromatography on silica gel. With hexane/0-80% ethyl acetate, 851 mg of the compound in the title are obtained as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.80-2.60 (39H), 2.07 (3H), 2.73 (3H), 3.28 (1H), 3.45 (1H), 3.60-4.33 (6H), 4.43-4.61 (1H), 5.25-5.43 (1H), 6.60 (1H), 6.95 (1H) ppm.

Example 1ao

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-17-(2-Methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-4,4,6,8,13,16-hexamethyl-heptadeca-12,16-dien-1,3,7,15-tetraol

To a solution of 725 mg of the alcohol prepared above, in 33 mL of ethanol, 445 mg of p-toluenesulfonic acid monohydrate are added and the mixture is stirred for 3.5 hours under nitrogen at 22°C. Then the reaction mixture is poured into saturated sodium hydrogen carbonate solution and extracted with methylene chloride. The organic phase is dried over sodium sulfate and evaporated in vacuum after filtration. The residue thus obtained is purified by chromatography on silica gel. With hexane/0-100% ethyl acetate/0-10% methanol, 505 mg of the compound in the title are obtained as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.84/0.87 (3H), 1.07 (3H), 1.13 (3H), 1.23 (3H), 1.68/1.77 (3H), 1.00-1.85 (10H), 2.06 (3H), 2.08-2.6 (3H), 2.72 (3H), 3.20-3.51 (4H), 3.89 (2H), 4.05 (1H), 4.23/4.29 (1H), 5.30/5.40 (1H), 6.61 (1H), 6.96/6.97 (1H) ppm.

Example 1ap

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-17-(2-Methyl-4-thiazolyl)-4,4,6,8,13,16-hexamethyl-1,3,7,15-tetrakis-[[dimethyl-(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-heptadeca-12,16-dien-5-one

To a solution of 490 mg of the tetraol prepared above, in 30 mL of methylene chloride, 4 mL of 2,6-lutidine are added, followed by dropwise addition of 3.9 mL of trifluoromethanesulfonic acid tert-butyldimethylsilyl ester at -70°C under argon, and by stirring for 24 hours at -70°C. Then the reaction mixture is poured into saturated sodium hydrogen carbonate solution and extracted with methylene chloride. The organic phase is dried over sodium sulfate and evaporated in vacuum after filtration. The residue thus obtained is purified by chromatography on silica gel. With hexane/0-50% ethyl acetate, 742 mg of the compound in the title are obtained as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.00-0.15 (24H), 0.90 (39H), 0.95-1.75 (9H), 1.05 (3H), 1.06 (3H), 1.22 (3H), 1.53/1.62 (3H), 2.00/2.02 (3H), 2.21 (2H), 2.71 (3H), 3.15 (1H), 3.58 (1H), 3.67 (1H), 3.77 (1H), 3.90 (1H), 4.23 (1H), 5.18 (1H), 6.49 (1H), 6.92/6.93 (1H) ppm.

Example 1a_q

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-17-(2-Methyl-4-thiazolyl)-4,4,6,8,13-16-hexamethyl-1-hydroxy-3,7,15-tris-[[dimethyl-(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-heptadeca-12,16-dien-5-one

To a solution of 735 mg of the silyl ether prepared above in a mixture of 8 mL of dichloromethane and 8 mL of methanol, 179 mg of camphor-10-sulfonic acid are added at 0°C under argon. The mixture is allowed to warm up to 22°C and is stirred for another 1.5 hours. Then 0.6 mL of triethylamine are added, the mixture is poured into a saturated sodium hydrogen carbonate solution and is extracted several times with dichloromethane. The organic phase is dried over sodium sulfate and is evaporated in vacuum after filtration. The residue thus obtained is purified by chromatography on silica gel. With hexane/0-20% ethyl acetate, 527 mg of the compound in the title are obtained as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.00-0.17 (18H), 0.93 (30H), 1.09 (9H), 0.90-1.54 (8H), 1.66/1.73 (3H), 1.93 (2H), 2.00/2.03 (3H), 2.20 (2H), 2.73 (3H), 3.15 (1H), 3.67 (2H), 3.81 (1H), 4.10 (1H), 4.23 (1H), 5.20 (1H), 6.47 (1H), 6.92/6.94 (1H) ppm.

Example 1a_r

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-17-(2-Methyl-4-thiazolyl)-4,4,6,8,13,16-hexamethyl-3,7,15-tris-[[dimethyl-(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-5-oxo-heptadeca-12,16-dienal

To a solution of 520 mg of the alcohol prepared above, in 30 mL of methylene chloride, 1.28 g of Collins reagent are added at 0°C under argon and the mixture is stirred for 15 minutes at 0°C. Then Celite is added and the mixture is diluted with ether. It is filtered through the Celite, washed thoroughly with ether and the filtrate is evaporated in vacuum. The compound in the title thus obtained (463 mg) is used in the next step as a pale-yellow oil without further purification.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.0-0.17 (18H), 0.91 (30H), 1.05 (3H), 1.10 (3H), 1.27 (3H), 1.65/1.72 (3H), 1.00-1.62 (8H), 2.00/2.03 (3H), 2.21 (2H), 2.30-2.58 (3H), 2.72 (3H), 3.14 (1H), 3.79 (1H), 4.23 (1H), 5.20 (1H), 6.47 (1H), 6.92/6.94 (1H) ppm.

Example 1as

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-17-(2-Methyl-4-thiazolyl)-4,4,6,8,13,16-hexamethyl-3,7,15-tris-[[dimethyl-(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-5-oxo-heptadeca-12,16-dienoic acid (A) and (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-17-(2-Methyl-4-thiazolyl)-4,4,6,8,13,16-hexamethyl-3,7,15-tris-[[dimethyl-(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-5-oxo-heptadeca-12,16-dienoic acid (B)

To a solution of 530 mg of the aldehyde prepared above, in 19.5 mL of acetone, 1.5 mL of a standardized 8 N chromsulfuric acid solution are added at -30°C and the mixture is stirred for 45 minutes. Then it is poured into a mixture of water and diethyl ether and the organic phase is washed twice with saturated sodium chloride solution. The organic phase is dried over sodium sulfate and evaporated in vacuum after filtration. The residue thus obtained is purified by chromatography on silica gel, performed twice. With hexane/0-90% ethyl acetate, 162 mg of the compound A in the title as nonpolar component and 171 mg of compound B in the title as the polar component are obtained as colorless oils.

¹H-NMR (CDCl₃) of A: δ = 0.00-0.18 (18H), 0.88 (30H), 0.90-1.68 (7H), 1.09 (3H), 1.17 (3H), 1.20 (3H), 1.75 (3H), 1.98 (3H), 2.00-2.50 (4H), 2.72 (3H), 3.16 (1H), 3.73 (1H), 4.33 (1H), 4.43 (1H), 5.23 (1H), 6.72 (1H), 6.97 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) of B: δ = 0.00-0.17 (18H), 0.90 (30H), 0.90-1.45 (7H), 1.07 (3H), 1.13 (3H), 1.23 (3H), 1.63 (3H), 1.97 (3H), 1.85-2.58 (4H), 2.51 (3H), 3.17 (1H), 3.80 (1H), 4.21 (1H), 4.39 (1H), 5.18 (1H), 6.46 (1H), 6.92 (1H) ppm.

Example 1at

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-17-(2-Methyl-4-thiazolyl)-4,4,6,8,13,16-hexamethyl-3,7-bis-[[dimethyl-(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-15-hydroxy-5-oxo-heptadeca-12,16-dienoic acid

To a solution of 50 mg of the compound B in the title prepared in Example 1as, in 1.5 mL of tetrahydrofuran, 0.59 mL of a 1 molar solution of tetrabutylammonium fluoride are added at 22°C under argon, followed by stirring for 16 hours. Then the reaction mixture is poured into ice cold saturated ammonium chloride solution and extracted with ethyl acetate. The combined organic phases are washed once with 1 N hydrochloric acid and once with saturated sodium chloride solution. The organic phase is dried over sodium sulfate and evaporated in vacuum after filtration. The residue thus obtained is purified by chromatography on silica gel. With hexane/0-80% ethyl acetate, 42 mg of the compound in the title are obtained as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.00-0.15 (12H), 0.91 (21H), 1.07 (3H), 1.13 (3H), 1.23 (3H), 0.80-1.50 (9H), 1.69 (3H), 2.03 (3H), 2.11-2.58 (4H), 2.73 (3H), 3.15 (1H), 3.80 (1H), 4.24 (1H), 4.41 (1H), 5.31 (1H), 6.53 (1H), 6.95 (1H) ppm.

Example 1 au

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl-(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,14-pentamethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

To a solution of 118 mg of the acid prepared above, in 6 mL of tetrahydrofuran, 75 μL of triethylamine, 50 μL 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride are added under argon and the mixture is stirred for 15 minutes. This solution is added over a period of 3 hours to a solution of 195 mg of 4-dimethylaminopyridine in 90 mL of toluene and then the mixture is stirred for another 15 minutes at 23°C. It is evaporated in vacuum and the residue thus obtained is purified by chromatography on silica gel. With hexane/0-40% ethyl acetate, 87 mg of the compound in the title are obtained as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.00-0.17 (12H), 0.87 (9H), 0.93 (9H), 0.96 (3H), 1.12 (3H), 1.14 (3H), 1.21 (3H), 1.63 (3H), 2.14 (3H), 1.00-2.37 (10H), 2.49 (1H), 2.62 (1H), 2.73 (1H), 2.82 (1H), 3.05 (1H), 3.92 (1H), 4.20 (1H), 5.31 (1H), 5.37 (1H), 6.59 (1H), 6.95 (1H) ppm.

Example 1

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,14-pentamethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

To a solution of 45 mg of the lactone prepared above in 1.5 mL of methylene chloride, 348 μL of a 20% solution of trifluoroacetic acid in methylene chloride are added at -10°C under argon. The mixture is allowed to warm up to 0°C and is stirred for 5 hours at this temperature. The reaction mixture is evaporated in vacuum and the residue thus obtained is purified by chromatography on silica gel. With hexane/0-80% ethyl acetate, 22.4 g of the compound in the title are obtained as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.99 (3H), 1.08 (3H), 1.20 (3H), 1.31 (3H), 1.64 (3H), 1.05-1.75 (5H), 1.90 (1H), 2.01 (3H), 2.21 (2H), 2.34 (1H), 2.49-2.52 (3H), 2.72 (3H), 3.10 (1H), 3.22 (1H), 3.77 (1H), 4.02 (1H), 5.31 (1H), 5.52 (1H), 6.58 (1H), 6.98 (1H) ppm.

Example 2

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)-ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione(A) and (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)-ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione(B)

To a solution of 20 mg of the title compound prepared in Example 1, in 0.4 mL of acetonitrile, 233 μ L of a 0.1037 molar disodium EDTA salt solution and 389 μ L of 1,1,1-trifluoroacetone are added at 0°C under argon. Then a mixture of 47.6 mg of oxone and 27.3 mg of sodium hydrogen carbonate is added and the mixture is stirred for 2.5 hours at 0°C. Then sodium thiosulfate solution is added and the mixture is extracted several times with ethyl acetate. The combined organic phases are washed with saturated sodium chloride solution, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuum after filtration. A second batch of the same size yields another batch of the crude product. The combined crude products thus obtained are purified by preparative thick-layer chromatography with hexane/50% ethyl acetate. The actual separation of the compounds A and B in the title is done by HPLC separation (Chiralpak AD 10 μ ; hexane:ethanol 85:15). In this way, 6.7 mg of compound A in the title and 16.2 mg of compound B in the title are obtained as colorless oils.

¹H-NMR (CDCl₃) of A: δ = 0.99 (3H), 1.05 (3H), 1.16 (3H), 1.43 (3H), 1.45 (3H), 1.05-1.72 (8H), 2.00 (2H), 2.09 (3H), 2.44 (2H), 2.72 (3H), 2.89 (1H), 3.50 (1H), 3.83 (1H), 4.14 (1H), 4.50 (1H), 5.62 (1H), 6.57 (1H), 6.98 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) of B: δ = 1.03 (3H), 1.13 (3H), 1.23 (3H), 1.34 (3H), 1.36 (3H), 1.07-1.72 (7H), 1.70 (1H), 2.08 (3H), 2.22 (2H), 2.50 (1H), 2.60 (1H), 2.72 (3H), 2.93 (1H), 3.25 (1H), 3.57 (1H), 3.82 (1H), 4.05 (1H), 5.44 (1H), 6.66 (1H), 6.98 (1H) ppm.

Example 3

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,14-pentamethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

Example 3a

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-17-(2-Methyl-4-thiazolyl)-4,4,6,8,13,16-hexamethyl-3,7-bis-[[dimethyl-(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-15-hydroxy-5-oxo-heptadeca-12,16-dienoic acid

Compound A in the title, prepared according to Example 1r, 150 mg, is reacted analogously to Example 1s. Thus, 81 mg of the compound in the title are obtained as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.00-0.16 (12H), 0.90 (21H), 1.08 (3H), 1.17 (3H), 1.18 (3H), 0.80-2.28 (8H), 1.78 (3H), 2.03 (3H), 2.30-2.55 (4H), 2.73 (3H), 3.14 (1H), 3.78 (1H), 4.28 (1H), 4.42 (1H), 5.38 (1H), 6.78 (1H), 6.97 (1H) ppm.

Example 3b

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl-(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,14-pentamethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

The compound prepared above, 81 mg, is reacted in analogously to Example 1au. After column chromatography, 75 mg are obtained which are purified once more by preparative thick-layer chromatography with hexane/10% ethyl acetate. Thus, 58 mg of the compound in the title are obtained as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.00-0.17 (12H), 0.79-0.99 (24H), 1.09 (3H), 1.16 (3H), 1.72 (3H), 1.00-1.92 (8H), 2.12 (3H), 2.31 (2H), 2.68 (1H), 2.71 (1H), 2.88 (1H), 2.99 (2H), 3.89 (1H), 3.98 (1H), 5.06 (1H), 5.27 (1H), 6.59 (1H), 6.98 (1H) ppm.

Example 3 [sic, should be 3c]

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,14-pentamethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

The compound prepared above, 27 mg, is reacted in analogy to Example 1. The purification is done by preparative thick-layer chromatography with hexane/20% ethyl acetate. Thus, 17.4 mg of the compound in the title are obtained as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.02 (3H), 1.11 (3H), 1.20 (3H), 1.35 (3H), 1.75 (3H), 1.10-2.05 (7H), 2.10 (3H), 2.20 (1H), 2.39 (1H), 2.51 (1H), 2.70 (3H), 2.83-3.01 (2H), 3.14 (1H), 3.80 (1H), 3.42 (1H), 4.20 (1H), 5.23 (1H), 5.40 (1H), 6.62 (1H), 6.98 (1H) ppm.

Example 4

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)-ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione(A) and (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)-ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione(B)

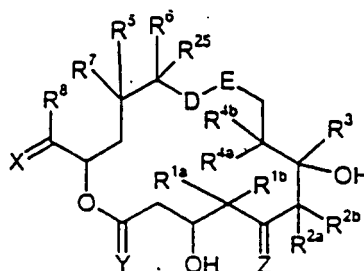
The compound prepared in Example 3, 15 mg, is reacted analogously to Example 2. The purification is done only by preparative thick-layer chromatography. Thus, 0.3 mg of compound A in the title and 11 mg of compound B in the title are obtained as colorless oils.

¹H-NMR (CDCl₃) of A: δ = 0.94 (3H), 1.04 (3H), 1.10 (3H), 1.41 (3H), 1.43 (3H), 1.05-2.20 (7H), 2.12 (3H), 2.24-2.65 (4H), 2.73 (3H), 3.32 (1H), 3.40-3.82 (2H), 4.07 (1H), 5.80 (1H), 6.62 (1H), 6.98 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) of B: δ = 1.03 (3H), 1.15 (3H), 1.21 (3H), 1.36 (3H), 1.38 (3H), 1.10-1.97 (9H), 2.05 (3H), 2.09 (1H), 2.42 (1H), 2.53 (1H), 2.70 (3H), 2.72 (1H), 3.14 (1H), 3.67 (1H), 3.81 (1H), 4.12 (1H), 5.49 (1H), 6.56 (1H), 6.97 (1H) ppm.

Patent Claims

1. Epothilone derivatives having general formula I,



I,

where

R^{1a} , R^{1b} are the same or different and stand for hydrogen, C_1 - C_{10} alkyl, aryl, C_7 - C_{20} aralkyl, or together for an $-(CH_2)_m$ group where $m = 2, 3, 4$ or 5 ,

R^{2a} , R^{2b} are the same or different and stand for hydrogen, C_1 - C_{10} alkyl, aryl, C_7 - C_{20} aralkyl, or together for a $-(CH_2)_n$ group where $n = 2, 3, 4$ or 5 ,

R^3 is hydrogen, C_1 - C_{10} alkyl, aryl, C_7 - C_{20} aralkyl,

R^{4a} , R^{4b} are the same or different and stand for hydrogen, C_1 - C_{10} alkyl, aryl, C_7 - C_{20} aralkyl, or together for an $-(CH_2)_p$ group with $p = 2, 3, 4$ or 5 ,

D-E stands for a H_2C-CH_2 , $HC=CH$, $C\equiv C$, $HC-O-CH$, $\begin{smallmatrix} HO & OH \\ | & | \\ C & - & C \\ | & | \\ H & H \end{smallmatrix}$, $\begin{smallmatrix} HO & H \\ | & | \\ C & - & C \\ | & | \\ H & H \end{smallmatrix}$, group,

R^5 is C_1 - C_{10} alkyl, aryl, C_7 - C_{20} aralkyl,

R^6 , R^7 each stands for a hydrogen atom, together for an additional bond or for an oxygen atom,

R^{25} is hydrogen, C_1 - C_{10} alkyl, where the alkyl group optionally can be substituted by one or several halogen atoms and/or hydroxyl groups,

R^8 is hydrogen, C_1 - C_{20} alkyl, aryl, C_7 - C_{20} aralkyl, all of which can be substituted,

X is an oxygen atom, two alkoxy groups OR^9 , a C_2 - C_{10} alkylene- α,ω -dioxy group, which can be straight-chain or branched, H/OR^{10} or a $CR^{11}R^{12}$ group, where

R⁹ stands for a C₁-C₂₀ alkyl group,
 R¹⁰ stands for hydrogen or a protective group PG¹,
 R¹¹, R¹² can be the same or different and stand for hydrogen, a C₁-C₂₀ alkyl, aryl, C₇-C₂₀ aralkyl group or R¹¹ and R¹² together with the methylene carbon atom stand for a 5- to 7-membered carbocyclic ring,

Y is an oxygen atom or two hydrogen atoms,

Z is an oxygen atom or H/OR¹³,

where

R¹³ is a hydrogen atom or a protective group PG²,

including all stereoisomers of these compounds and their mixtures.

2. Epothilone derivatives having general formula I according to Claim 1, where R³, R^{4a}, R^{4b}, D-E, R⁵, R⁶, R²⁵ and R⁷ all can have the meanings given in general formula I and the rest of the molecule is identical with the naturally occurring epothilone A or B.
3. Epothilone derivatives of general formula I according to Claim 1, where R⁵, R⁶, R²⁵, R⁷, R⁸ and X can all have the meanings given in general formula I and the rest of the molecule is identical with the naturally occurring epothilone A or B.
4. Epothilone derivatives having general formula I according to Claim 1, where Y, Z, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{4a}, R^{4b}, D-E, R⁵, R⁶, R²⁵ and R⁷ all can have the meanings given in general formula I and the rest of the molecule is identical with the naturally occurring epothilone A or B.
5. Epothilone derivatives having general formula I according to Claim 1, where Y, Z, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R⁵, R⁶, R²⁵, R⁷, R⁸ and X can all have the meaning given in general formula I and the rest of the molecule is identical with the naturally occurring epothilone A or B.
6. Epothilone derivatives having general formula I according to Claim 1, where R³, R^{4a}, R^{4b}, D-E, R⁵, R⁶, R²⁵, R⁷, R⁸ and X all can have the meanings given in general formula I and the rest of the molecule is identical with the naturally occurring epothilone A or B.
7. Epothilone derivatives having general formula I according to Claim 1, where R⁵ stands for a methyl, ethyl or propyl group.

8. Epothilone derivatives having general formula I according to Claim 7, where R⁶ and R⁷ together stand for an additional bond.

9. Epothilone derivatives having general formula I according to Claim 7, where R⁶ and R⁷ together stand for an epoxy group.

10. Epothilone derivatives having general formula I according to Claim 1, where R²⁵ stands for a hydrogen atom, a methyl, ethyl, propyl, hydroxymethyl, fluoromethyl or trifluoromethyl group.

11. Compounds having general formula I according to Claim 1, namely

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,14-pentamethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione and

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,14-pentamethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione
and

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,14-pentamethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1,8,8,-
10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

and

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(pyridyl)ethenyl)-1,8,8,-
10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,14-tetramethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,8,8,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

and

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,8,8,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5-dimethylene-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-7,9,14-trimethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8-dimethylene-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,10,12-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

and

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-8,8-dimethylene-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,10,12-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5-trimethylene-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-7,9,14-trimethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8-trimethylene-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,10,12-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

and

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-8,8-trimethylene-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,10,12-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-14-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-1-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione
and

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-1-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-14-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-1-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione
and

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-1-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-14-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-1-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione
and

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-1-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7,14-diethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-1,10-diethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione
and

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-1,10-diethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-14-propyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-1-propyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione
and

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-1-propyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,14-pentamethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione
and

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,14-pentamethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione
and

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,14-pentamethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1,8,8,-10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

and

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1,8,8,-10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,14-tetramethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,8,8,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

and

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,8,8,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-14-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-1-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

and

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-1-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

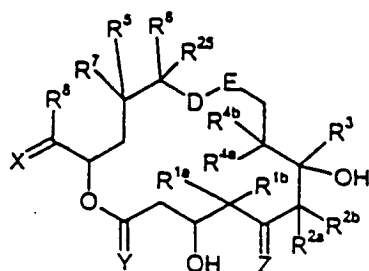
(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-14-propyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-1-propyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

and

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-1-propyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

12. Method for the preparation of the epothilone derivatives having general formula I according to Claim 1,



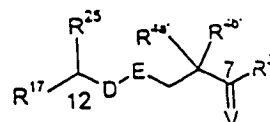
I,

where

the substituents have the meanings given in general formula I,

characterized by the fact

that a fragment of general formula B



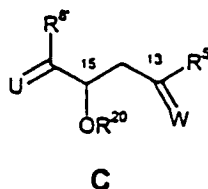
B

where

$R^{3'}$, $R^{4a'}$, $R^{4b'}$ and R^{25} have the meanings given already for R^3 , R^{4a} , R^{4b} and R^{25} , and

R^{17} is a hydroxyl group, halogen, a protected hydroxyl group OPG^3 , a phosphonium halide group $PPh_3^+Hal^-$ (Ph = phenyl, Hal = F, Cl, Br, I), a phosphonate group $P(O)(OQ)_2$ (Q = C_1 - C_{10} alkyl or phenyl), or a phosphine oxide group $P(O)Ph_2$ (Ph = phenyl),

is reacted with a fragment having general formula C



where

R^5, R^8

have the meaning already given in general formula I for R^5 and R^8 and

R^{20}

stands for a hydrogen atom or a protective group PG^5

U

stands for oxygen atom, two alkoxy groups OR^9 , a C_2 - C_{10} alkylene- α, ω -dioxy group, which can be straight-chain or branched, H/OR^{10} or a $CR^{11}R^{12}$ group, where

R^9

stands for a C_1 - C_{20} alkyl group,

R^{10}

stands for a hydrogen or a protective group PG^6 ,

R^{11}, R^{12}

can be the same or different and stand for hydrogen, a C_1 - C_{20} alkyl, aryl, C_7 - C_{20} aralkyl group or R^{11} and R^{12} together with the methylene carbon atom stand for a 5- to 7-membered carbocyclic ring,

W

is an oxygen atom, two alkoxy groups OR^{21} , a C_2 - C_{10} alkylene- α, ω -dioxy group, which can be straight-chain or branched or H/OR^{22} , where

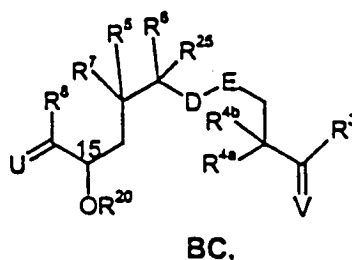
R^{21}

stands for a C_1 - C_{20} alkyl group,

R^{22}

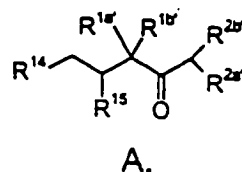
stands for hydrogen or a protective group PG^7 ,

to form a partial fragment having general formula BC



where

R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^5 , R^6 , R^{25} , R^7 , R^{20} , D, E, U and V have the meanings already given, and then this partial fragment BC is reacted with a fragment having general formula A



where

$R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$ and $R^{2b'}$ have the meanings already given for R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} and R^{2b} and

R^{14} stands for CH_2OR^{14a} , CH_2-Hal , CHO , CO_2R^{14b} , $COHal$,

R^{15} stands for hydrogen, OR^{15a} , Hal , OSO_2R^{15b} ,

R^{14a} , R^{15a} stand for hydrogen, SO_2 -alkyl, SO_2 -aryl, SO_2 -aralkyl or together for a $(CH_2)_o$ group or together for a $CR^{16a}R^{16b}$ group,

R^{14b} , R^{15b} stand for hydrogen, C_1 - C_{20} alkyl, aryl, C_7 - C_{20} aralkyl,

R^{16a} , R^{16b} are the same or different and stand for hydrogen, C_1 - C_{10} alkyl, aryl, C_7 - C_{20} aralkyl, or together for a $-(CH_2)_q$ group,

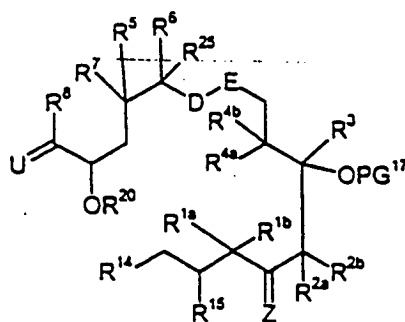
Hal is halogen,

o is 2 to 4,

q is 3 to 6,

including all stereoisomers as well as their mixtures as well as the free hydroxyl group in R^{14} and R^{15} can be etherified or esterified, the free carbonyl groups in A and R^{14} can be ketalized, converted into an enol ether or reduced, as well as the free acid groups in A can be converted to their salts with bases,

to form a partial fragment having general formula ABC

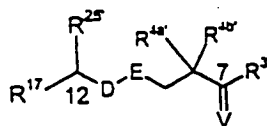


ABC,

where R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R⁶, R²⁵, R⁷, R⁸, R¹⁴, R¹⁵, D, E, U and Z have the meanings already given,

and then this partial fragment having general formula ABC is cyclized to an epothilone derivative of the general formula.

13. Intermediate products having general formula B

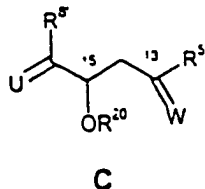


B

where

R³, R^{4a}, R^{4b} and R²⁵ have the meanings already given for R³, R^{4a}, R^{4b} and R²⁵, and R¹⁷ stands for a hydroxyl group, halogen, a protected hydroxyl group OPG³, a phosphonium halide group PPh₃⁺Hal⁻ (Ph = phenyl; Hal = F, Cl, Br, I), a phosphonate group P(O)(OQ)₂ (Q = C₁-C₁₀ alkyl or phenyl) or a phosphine oxide group P(O)Ph₂ (Ph = phenyl).

14. Intermediate products having general formula C



where

R^5, R^8

have the meaning already given for R^5 and R^8 in general formula I and

R^{20}

stands for a hydrogen atom or a protective group PG^5 ,

U

stands for an oxygen atom, two alkoxy groups OR^9 , a C_2-C_{10} alkylene- α, ω -dioxy group, which can be straight-chain or branched, H/OR^{10} or a $CR^{11}R^{12}$ group,

where

R^9

stands for a C_1-C_{20} alkyl group,

R^{10}

stands for hydrogen or a protective group PG^6 ,

R^{11}, R^{12}

are the same or different and stand for hydrogen, a C_1-C_{20} alkyl, aryl, C_7-C_{20} aralkyl group or R^{11} and R^{12} together with the methylene carbon atom can stand for a 5- to 7-membered carbocyclic ring,

W

is an oxygen atom, two alkoxy groups OR^{21} , a C_2-C_{10} alkylene- α, ω -dioxy group, which can be straight-chain or branched or H/OR^{22} ,

where

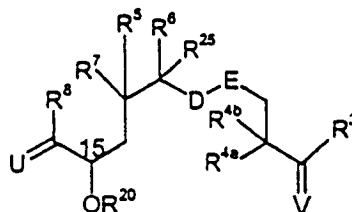
R^{21}

stands for a C_1-C_{20} alkyl group,

R^{22}

stands for hydrogen or a protective group PG^7 .

15. Intermediate products having general formula BC

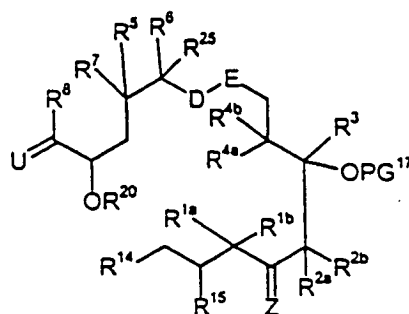


BC,

where

R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^5 , R^6 , R^{25} , R^7 , R^{20} , D, E, U and V have the meanings already given above.

16. Intermediate products of general formula ABC



ABC,

where R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^5 , R^6 , R^{25} , R^7 , R^8 , R^{14} , R^{15} , D, E, U and Z have the meanings already given above.

17. Pharmaceutical preparations, containing at least one compound having general formula I according to Claim 1, as well as a pharmaceutically compatible carrier.

18. Application of the compounds of general formula I according to Claim 1 for the production of drugs.

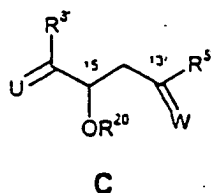
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7	C07D313/00 C07F9/54	C07D493/04 C07D277/24
	C07D417/06 A61K31/335	C07D413/06 C07D405/06
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC 7 C07D C07F A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 25929 A (NOVARTIS-THE SCRIPPS RESEARCH INSTITUTE) 18 June 1998 (1998-06-18) page 40 -page 49; claims	1-13, 16-18
X	WO 97 19086 A (GESELLSCHAFT FÜR BIOTECHNOLOGISCHE FORSCHUNG) 29 May 1997 (1997-05-29) page 1 -page 7; claims	1, 12, 16-18
	-/-	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
24 November 1999		03/12/1999
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5010 Patentean 2 NL - 2200 MY Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 051 epo nl, Fax (+31-70) 340-3018		Authorized officer Francois, J

Form PCT/ISA/EPO (second sheet) (July 1992)

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	K C NICOLAOU ET AL: "JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 119, no. 34, 1 January 1997 (1997-01-01), pages 7974-7991, XP002095719 ISSN: 0002-7863 cited in the application page 7974 -page 7980	1,12, 14-16
X	K.C. NICOLAOU ET AL.: "TOTAL SYNTHESIS OF OXAZOLE- AND CYCLOPROPANE-CONTAINING EPOTHILONE B" CHEM. EUR. J., vol. 3, no. 12, 1997, pages 1971-1986, XP002121565 WEINHEIM page 1971 -page 1975	15,16
X	D.MENG ET AL.: "TOTAL SYNTHESIS OF EPOTHILONE A AND B" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY., vol. 119, no. 42, 1997, pages 10073-10092, XP002122507 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC., US ISSN: 0002-7863 page 10077 -page 10086	14,15
X	M.SATO ET AL.: "STUDIES ON STEREOCHEMISTRY OF THEONEZOLIDES A" TETRAHEDRON., vol. 54, no. 19, 1998, pages 4819-4826, XP002122508 ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM., NL ISSN: 0040-4020 page 4819 -page 4821; examples 8,9	13
X	HIDEAKI OIKAWA ET AL.: "SYNTHETIC STUDY OF AAL-TOXINS" TETRAHEDRON LETTERS., vol. 37, no. 34, 1996, pages 6169-6172, XP002122509 ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM., NL ISSN: 0040-4039 page 6169 -page 6171	13
P,X	WO 99 07692 A (SCHERING) 18 February 1999 (1999-02-18) the whole document	1-18
-/-		

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	S.C. SINHA ET AL.: "THE ANTIBODY CATALYSIS ROUTE TO THE TOTAL SYNTHESIS OF EPOTHILONES." PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA., vol. 95, no. 25, December 1988 (1988-12), pages 14603-8, XP002121755 NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE. WASHINGTON., US ISSN: 0027-8424 page 14603 -page 14606	12,14
P,A	A. BALOG ET AL.: "A NOVEL ALDOL CONDENSATION" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION., vol. 37, no. 19, 16 October 1998 (1998-10-16), pages 2675-8, XP002121756 VERLAG CHEMIE. WEINHEIM., DE ISSN: 0570-0833 page 2675 -page 2677	1,12-16

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9825929 A	18-06-1998	AU 5757798 A	03-07-1998
		EP 0944634 A	29-09-1999
WO 9719086 A	29-05-1997	DE 19542986 A	22-05-1997
		DE 19639456 A	26-03-1998
		EP 0873341 A	28-10-1998
		EP 0903348 A	24-03-1999
WO 9907692 A	18-02-1999	DE 19735574 A	11-02-1999
		DE 19735575 A	11-02-1999
		DE 19735578 A	11-02-1999
		DE 19748928 A	29-04-1999
		DE 19749717 A	06-05-1999
		DE 19751200 A	20-05-1999
		DE 19813821 A	23-09-1999
		AU 9340998 A	01-03-1999



where

R^5, R^8 have the meaning already given in general formula I for R^5 and R^8 and
 R^{20} is a hydrogen atom or a protecting group PG^5

U an oxygen atom, two alkoxy groups OR^9 , a C_2 - C_{10} alkylene- α,ω -dioxy group, which can be straight-chain or branched, H/OR^{10} or a group $CR^{11}R^{12}$,
 where

R^9 stands for a C_1 - C_{20} alkyl group,

R^{10} stands for hydrogen or a protective group PG^6 ,

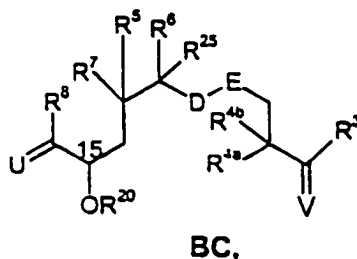
R^{11}, R^{12} are the same or different and stand for hydrogen, C_1 - C_{20} alkyl, aryl, C_7 - C_{20} aralkyl group or R^{11} and R^{12} together with the methylene carbon atom stand for a 5- to 7-membered carbocyclic ring

W is an oxygen atom, two alkoxy groups OR^{21} , a C_2 - C_{10} alkylene- α,ω -dioxy group, which can be straight-chain or branched, or H/OR^{22} ,
 where

R^{21} stands for a C_1 - C_{20} alkyl group,

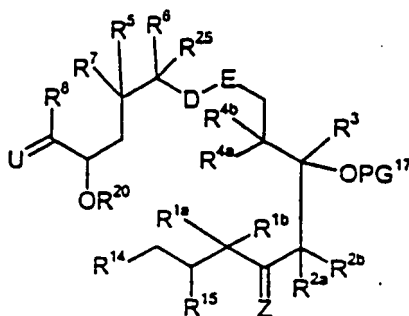
R^{22} stands for hydrogen or a protective group PG^7 .

15. Intermediate products having general formula BC



where

16. Intermediate products having general formula ABC

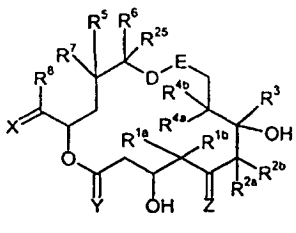


ABC,

17. Pharmaceutical preparations, containing at least one compound having general formula I according to Claim 1, as well as a pharmaceutically compatible carrier.

18. Application of the compounds having general formula I according to Claim 1, for the production of drugs.

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : C07D 313/00, 493/04, 417/06, 413/06, 405/06, C07F 9/54, C07D 277/24, A61K 31/335</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/00485</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 6. Januar 2000 (06.01.00)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/04915</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 30. Juni 1999 (30.06.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 30 060.3 30. Juni 1998 (30.06.98) DE 199 23 001.3 13. Mai 1999 (13.05.99) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Patente, Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BUCHMANN, Bernd [DE/DE]; Erdmannstrasse 44, D-16540 Hohen Neuendorf (DE). KLAR, Ulrich [DE/DE]; Isegrimsteig 8a, D-13503 Berlin (DE). SKUBALLA, Werner [DE/DE]; Mattersburger Weg 12, D-13465 Berlin (DE). SCHWEDE, Wolfgang [DE/DE]; Klosterheider Weg 35, D-13467 Berlin (DE). SCHIRNER, Michael [DE/DE]; Eichenstrasse 51, D-13156 Berlin (DE). MENRAD, Andreas [DE/DE]; Allerstrasse 7, D-16515 Oranienburg (DE).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>
<p>(54) Title: EPOTHILON DERIVATIVES, THEIR PREPARATION PROCESS, INTERMEDIATE PRODUCTS AND THEIR PHARMACEUTICAL USE</p>		
<p>(54) Bezeichnung: EPOTHILON-DERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG, ZWISCHENPRODUKTE UND IHRE PHARMAZEUTISCHE VERWENDUNG</p>		
<div style="text-align: center;">  <p>(I)</p> </div>		
<p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to new epothilon derivatives of general formula (I) where the substituents Y, Z, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{4a}, R^{4b}, D-E, R⁵, R⁶, R²⁵, R⁷, R⁸ et X have the meaning given in the description. These new compounds co-operate with tubulin by stabilising formed microtubuli. They are able to affect cell splitting in a phase-specific way and are useful for the treatment of malignant tumours, such as ovarian, stomach, colon, lung, head or neck cancer, adenocarcinoma, malignant melanoma and acute lymphoid and myeloid leukaemia. They are also adapted to anti-angiogenesis therapy and to treatment of chronic inflammation diseases (psoriasis, arthritis). These new compounds can be applied on polymer materials or introduced therein to avoid uncontrolled proliferation on medical implants and to improve tolerance of these medical implants. The inventive compounds can be used alone or in combination with other ingredients or classes of substances which can be used in tumour therapy to obtain respectively additional actions or synergistic effects.</p>		

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft die neuen Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel (I), worin die Substituenten Y, Z, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{4a}, R^{4b}, D-E, R⁵, R⁶, R²⁵, R⁷, R⁸ und X die in der Beschreibung näher angegebenen Bedeutungen haben. Die neuen Verbindungen interagieren mit Tubulin, indem sie gebildete Mikrotubuli stabilisieren. Sie sind in der Lage, die Zellteilung phasenspezifisch zu beeinflussen und sind zur Behandlung maligner Tumoren geeignet, beispielsweise Ovarial-, Magen-, Colon-, Adeno-, Brust-, Lungen-, Kopf- und Nacken-Karzinome, malignes Melanom, akute lymphozytäre und myelocytäre Leukämie. Außerdem sind sie zur Anti-Angiogenese-Therapie sowie zur Behandlung chronischer entzündlicher Erkrankungen (Psoriasis, Arthritis) geeignet. Zur Vermeidung unkontrollierter Zellwucherungen an sowie der besseren Verträglichkeit von medizinischen Implantaten lassen sie sich in polymere Materialien auf- bzw. einbringen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können alleine oder zur Erzielung additiver oder synergistischer Wirkungen in Kombination mit weiteren in der Tumorthherapie anwendbaren Prinzipien und Substanzklassen verwendet werden.

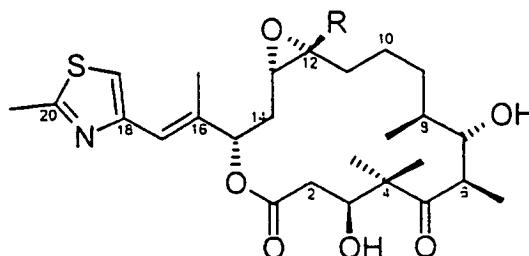
LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Epothilon-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung, Zwischenprodukte und ihre pharmazeutische Verwendung

Von Höfle et al. wird die cytotoxische Wirkung der Naturstoffe Epothilon A (R = Wasserstoff) und Epothilon B (R = Methyl)

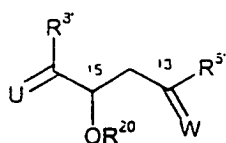
Epothilon A (R = H), Epothilon B (R=CH₃)

z.B. in Angew. Chem. 1996, 108, 1671-1673, beschrieben. Wegen der in-vitro-
Selektivität gegenüber Brust- und Darmzelllinien und ihrer im Vergleich zu Taxol deutlich
höheren Aktivität gegen P-Glycoprotein-bildende, multiresistente Tumorklinien sowie ihre
gegenüber Taxol verbesserten physikalischen Eigenschaften, z.B. eine um den Faktor 30
höhere Wasserlöslichkeit, ist diese neuartige Strukturklasse für die Entwicklung eines
Arzneimittels zur Therapie maligner Tumoren besonders interessant.

Die Naturstoffe sind sowohl chemisch als auch metabolisch für eine Arzneimittellentwicklung nicht ausreichend stabil. Zur Beseitigung dieser Nachteile sind Modifikationen an dem Naturstoff nötig. Derartige Modifikationen sind nur auf totalsynthetischem Wege möglich und setzen Synthesestrategien voraus, die eine breite Modifikation des Naturstoffes ermöglichen. Ziel der Strukturveränderungen ist es auch, die therapeutische Breite zu erhöhen. Dies kann durch eine Verbesserung der Selektivität der Wirkung und/oder eine Reduktion unerwünschter toxischer Nebenwirkungen und/oder eine Erhöhung der Wirkstärke erfolgen.

25 Die Totalsynthese von Epothilon A ist von Schinzer et al. in Chem. Eur. J. 1996, 2, No. 11, 1477-1482 und in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 5, S. 543-544) beschrieben. Epothilon-Derivate wurden bereits von Höfle et al. in der WO 97/19086 beschrieben. Diese Derivate wurden ausgehend vom natürlichen Epothilon A oder B hergestellt.

30 Eine weitere Synthese von Epothilon und Epothilonderivaten wurde von Nicolaou et al. in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 1/2, S. 170 - 172 beschrieben. Die Synthese von Epothilon A und B und einiger Epothilon-Analoga wurde in Nature, Vol. 387, 1997, S. 268-272, die Synthese von Epothilon A und seinen Derivaten in J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, S. 7960 - 7973 sowie die Synthese von Epothilon A und B und einiger Epothilon-

**C**

worin

$R^{5'}$, $R^{8'}$ die bereits in der allgemeinen Formel I für R^5 und R^8 genannte Bedeutung haben und

R^{20} ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG^5

U ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^9 , eine C_2 - C_{10} -Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR^{10} oder eine Gruppierung $CR^{11}R^{12}$,

wobei

R^9 für einen C_1 - C_{20} -Alkylrest,

R^{10} für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^6 ,

R^{11} , R^{12} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C_1 - C_{20} -Alkyl-, Aryl-, C_7 - C_{20} -Aralkylrest oder R^{11} und R^{12} zusammen mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring

W ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{21} , eine C_2 - C_{10} -Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR^{22} , stehen,

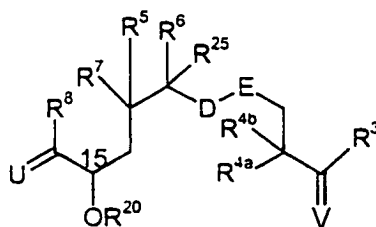
wobei

R^{21} für einen C_1 - C_{20} -Alkylrest,

R^{22} für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^7 ,

bedeuten.

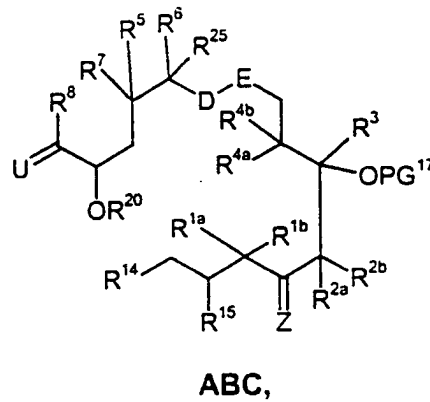
15. Zwischenprodukte der allgemeinen Formel BC

**BC,**

worin

R³, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R⁶, R²⁵, R⁷, R²⁰, D, E, U und V die bereits genannten Bedeutungen haben.

- 5 16. Zwischenprodukte der allgemeinen Formel ABC



- 10 worin R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R⁶, R²⁵, R⁷, R⁸, R¹⁴, R¹⁵, D, E, U und Z die bereits genannten Bedeutungen haben.

- 15 17. Pharmazeutische Präparate, enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 sowie einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

18. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln.

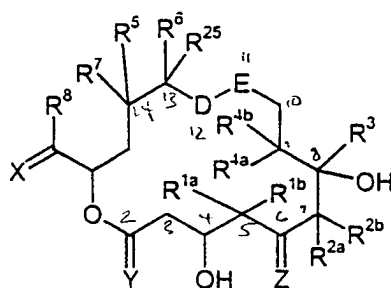
Analoga in J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, S. 7974 - 7991 ebenfalls von Nicolaou et al. beschrieben.

Ebenfalls Nicolaou et al. beschreiben in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 19, S. 2181-2187 die Herstellung von Epothilon A-Analoga mittels kombinatorischer Festphasensynthese.

Auch einige Epothilon B-Analoga sind dort beschrieben.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, neue Epothilon-Derivate zur Verfügung zu stellen, die sowohl chemisch als auch metabolisch für eine Arzneimittelentwicklung ausreichend stabil sind und die hinsichtlich ihrer therapeutischen Breite, ihrer Selektivität der Wirkung und/oder unerwünschter toxischer Nebenwirkungen und/oder ihrer Wirkstärke den natürlichen Derivaten überlegen sind.

Die vorliegende Erfindung beschreibt die neuen Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I,



- R²⁵ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, wobei der Alkylrest gegebenenfalls durch ein oder mehrere Halogenatome und/oder Hydroxygruppen substituiert sein kann,
- R⁸ Wasserstoff, C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, die alle substituiert sein können,
- 5 X ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR⁹, eine C₂-C₁₀-Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR¹⁰ oder eine Gruppierung CR¹¹R¹²,
- wobei
- R⁹ für einen C₁-C₂₀-Alkylrest,
- 10 R¹⁰ für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG¹,
- R¹¹, R¹² gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C₁-C₂₀-Alkyl-, Aryl-, C₇-C₂₀-Aralkylrest oder R¹¹ und R¹² zusammen mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring
- 15 stehen,
- Y ein Sauerstoffatom oder zwei Wasserstoffatome,
- Z ein Sauerstoffatom oder H/OR¹³,
- wobei *oxygen*
- 20 R¹³ Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG² ist,

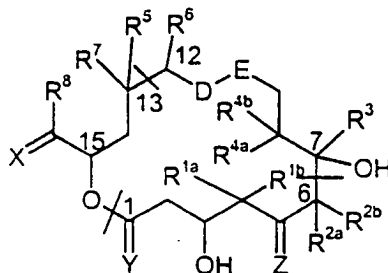
bedeuten,

einschließlich aller Stereoisomeren dieser Verbindungen und auch deren Gemische.

25

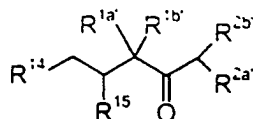
Die Darstellung der neuen Epothilon-Derivate basiert auf der Verknüpfung dreier Teilfragmente A, B und C und erfolgt analog wie bereits für Epothilon A- und Epothilon B-Derivate (d.h. an der Stelle von R⁵ kann dort nur ein Wasserstoffatom stehen) in der WO 99/07692 beschrieben ist. Die Schnittstellen liegen wie in der allgemeinen Formel I' angedeutet.

30



I'

A bedeutet ein C₁-C₆-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel



A,

worin

5 R1a', R1b', R2a' und R2b' die bereits für R1a, R1b, R2a und R2b genannten Bedeutungen haben und

R14 CH₂OR^{14a}, CH₂-Hal, CHO, CO₂R^{14b}, COHal,

R15 Wasserstoff, OR^{15a}, Hal, OSO₂R^{15b},

10 R14a, R15a Wasserstoff, SO₂-Alkyl, SO₂-Aryl, SO₂-Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH₂)_o-Gruppe oder gemeinsam eine CR^{16a}R^{16b}-Gruppe,

R14b, R15b Wasserstoff, C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl,

R16a, R16b gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_q-Gruppe,

Hal Halogen,

15 o 2 bis 4,

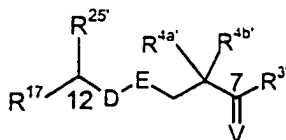
q 3 bis 6,

einschließlich aller Stereoisomeren sowie deren Gemische bedeuten sowie

freie Hydroxylgruppen in R¹⁴ und R¹⁵ verethert oder verestert, freie Carbonylgruppen in A und R¹⁴ ketalisiert, in einen Enoether überführt oder reduziert sowie freie

20 Säuregruppen in A in deren Salze mit Basen überführt sein können.

B steht für ein C7-C12-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel



B

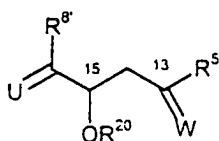
25 worin

R3', R4a', R4b' und R25 die bereits für R3, R4a, R4b und R25 genannten Bedeutungen haben, und

30 R17 eine Hydroxygruppe, Halogen, eine geschützte Hydroxygruppe OPG³, ein Phosphoniumhalogenidrest PPh₃⁺Hal⁻ (Ph = Phenyl; Hal = F, Cl, Br, I), ein

Phosphonatrest $P(O)(OQ)_2$ ($Q = C_1-C_{10}$ -Alkyl oder Phenyl) oder ein Phosphinioxidrest $P(O)Ph_2$ ($Ph = Phenyl$),
 V ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{18} , eine C_2-C_{10} -Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR^{19} ,
 5 R^{18} C_1-C_{20} -Alkyl,
 R^{19} ein Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^4
 bedeuten.

10 C steht für ein C_{13} - C_{16} -Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel



C

worin

$R^{5'}$, $R^{8'}$ die bereits in der allgemeinen Formel I für R^5 und R^8 genannte Bedeutung haben und

R^{20} ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG^5

U ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^9 , eine C_2-C_{10} -Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR^{10} oder eine Gruppierung $CR^{11}R^{12}$,

20 wobei

R^9 für einen C_1-C_{20} -Alkylrest,

R^{10} für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^6 ,

R^{11} , R^{12} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C_1-C_{20} -Alkyl-, Aryl-, C_7-C_{20} -Aralkylrest oder R^{11} und R^{12} zusammen mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring

W ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{21} , eine C_2-C_{10} -Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR^{22} ,
 30 stehen,

wobei

R^{21} für einen C_1-C_{20} -Alkylrest,

R^{22} für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^7 ,

bedeuten.

Als Alkylgruppen R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R⁴, R⁵, R^{16a}, R^{16b} und R²⁵ sind gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppen mit 1-10 Kohlenstoffatomen zu betrachten, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Heptyl, Hexyl, Decyl.

- 5 Als Alkylgruppen R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R^{14b}, R^{15b} und R¹⁸ sind gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppen mit 1-20 Kohlenstoffatomen zu betrachten; wie beispielsweise die im vorstehenden Absatz namentlich genannten Reste sowie deren entsprechende höheren Homologen.

- 10 Die Alkylgruppen R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R⁴, R⁵, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R^{14b}, R^{15b}, R^{16a}, R^{16b} und R¹⁸ können perfluoriert oder substituiert sein durch 1-5 Halogenatome, Hydroxygruppen, C₁-C₄-Alkoxygruppen, C₆-C₁₂-Arylgruppen (die durch 1-3 Halogenatome substituiert sein können).

- 15 Als Arylreste R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R⁴, R⁵, R⁸, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R^{14b}, R^{15b}, R^{16a} und R^{16b} kommen substituierte und unsubstituierte carbocyclische oder heterocyclische Reste mit einem oder mehreren Heteroatomen wie z.B. Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrazolyl, Pyrimidinyl, Oxazolyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Chinolyl, Thiazolyl, die einfach oder mehrfach substituiert sein können durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO₂H, CO₂-Alkyl, -NH₂, -NO₂, -N₃, -CN, C₁-C₂₀-Alkyl, C₁-C₂₀-Acyl, C₁-C₂₀-Acyloxy-Gruppen, in Frage.

- 20 Die Aralkylgruppen in R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R⁴, R⁵, R⁸, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R^{14b}, R^{15b}, R^{16a} und R^{16b} können im Ring bis 14 C-Atome, bevorzugt 6 bis 10 und in der Alkylkette 1 bis 8, bevorzugt 1 bis 4 Atome enthalten. Als Aralkylreste kommen beispielweise in Betracht Benzyl, Phenylethyl, Naphthylmethyl, Naphthylethyl, Furylmethyl, Thienylethyl, Pyridylpropyl. Die Ringe können einfach oder mehrfach substituiert sein durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO₂H, CO₂-Alkyl, -NO₂, -N₃, -CN, C₁-C₂₀-Alkyl, C₁-C₂₀-Acyl, C₁-C₂₀-Acyloxy-Gruppen.

Die in X in der allgemeinen Formel I enthaltenen Alkoxygruppen sollen jeweils 1 bis 20 Kohlenstoffatome enthalten, wobei Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy-, Isopropoxy- und t-Butyloxygruppen bevorzugt sind.

- 30 Als Vertreter für die Schutzgruppen PG sind Alkyl- und/oder Aryl-substituiertes Silyl, C₁-C₂₀-Alkyl, C₄-C₇-Cycloalkyl, das im Ring zusätzlich ein Sauerstoffatom enthalten kann, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, C₁-C₂₀-Acyl sowie Aroyl zu nennen.

- Als Alkyl-, Silyl- und Acylreste für die Schutzgruppen PG kommen die dem Fachmann bekannten Reste in Betracht. Bevorzugt sind aus den entsprechenden Alkyl- und Silylethern leicht abspaltbare Alkyl- bzw. Silylreste, wie beispielsweise der Methoxymethyl-, Methoxyethyl-, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuran-, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-, Benzyl, para-Nitrobenzyl-, para-Methoxybenzyl-Rest sowie Alkylsulfonyl- und Arylsulfonylreste. Als Acylreste kommen z.B. Formyl, Acetyl, Propionyl,

Isopropionyl-, Pivalyl-, Butyryl oder Benzoyl-, die mit Amino- und/oder Hydroxygruppen substituiert sein können, in Frage.

Die Acylgruppen PG¹ bzw. PG² in R¹⁰ und R¹³ können 1 bis 20 Kohlenstoffatome enthalten, wobei Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Isopropionyl und Pivalylgruppen bevorzugt sind.

Der Index m in der aus R^{1a} und R^{1b} gebildeten Alkylengruppe steht vorzugsweise für 2, 3 oder 4.

Die für X mögliche C₂-C₁₀-Alkylen- α,ω -dioxygruppe ist vorzugsweise eine Ethylenketal- oder Neopentylketalgruppe.

Für den Rest R²⁵ steht vorzugsweise ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Hydroxymethyl-, Fluormethyl- oder Trifluormethylgruppe.

Die Substituenten können in den Verbindungen der allgemeinen Formel I so gewählt sein, daß

R³, R^{4a}, R^{4b}, D-E, R⁵, R⁶, R²⁵ und R⁷ alle die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben können, und der Rest des Moleküls identisch ist mit dem natürlich vorkommenden Epothilon A oder B. oder

R⁵, R⁶, R²⁵, R⁷, R⁸ und X alle die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben können, und der Rest des Moleküls identisch ist mit dem natürlich vorkommenden Epothilon A oder B oder

Y, Z, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{4a}, R^{4b}, D-E, R⁵, R⁶, R²⁵ und R⁷ alle die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben können, und der Rest des Moleküls identisch ist mit dem natürlich vorkommenden Epothilon A oder B oder

Y, Z, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R⁵, R⁶, R²⁵, R⁷, R⁸ und X alle die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben können, und der Rest des Moleküls identisch ist mit dem natürlich vorkommenden Epothilon A oder B oder

R³, R^{4a}, R^{4b}, D-E, R⁵, R⁶, R²⁵, R⁷, R⁸ und X alle die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben können, und der Rest des Moleküls identisch ist mit dem natürlich vorkommenden Epothilon A oder B.

Eine weitere erfindungsgemäße V
eine Methyl-, Ethyl- oder Propylg.
gemeinsam eine zusätzliche Bindur

*looked though empty
for specific species:
aza, lactam*

dungen vor, worin R⁵ für
orzugsweise R⁶ und R⁷
deuten.

5

Die nachstehen genannten Verbindungen sind erfindungsgemäß bevorzugt:

10

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,14-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion ✓

15

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion ✓

20

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,14-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion ✓

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und

25

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion ✓

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,14-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion ✓

30

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(pyridyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion ✓

35

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,14-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion ✓

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,8,8,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und ✓

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1.8.8.12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion ✓

5 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5-dimethylen-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-7,9,14-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion ✓

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8-dimethylen-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,10,12-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und ✓
10 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-8,8-dimethylen-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1, 10,12-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion ✓

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5-trimethylen-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-7,9,14-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion ✓

15 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8-trimethylen-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)- 1,10,12-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und ✓

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-8,8-trimethylen-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)- 1, 10,12-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion ✓
20

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-14-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion ✓

25 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-1-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und ✓

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-1-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion ✓
30

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-14-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion ✓

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-1-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und ✓
35

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-1-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion ✓

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-14-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion ✓

5 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-1-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und
(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-1-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion ✓

10 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7,14-diethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion ✓

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-1,10-diethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und
15 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-1,10-diethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion ✓

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-14-propyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion ✓

20 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-1-propyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und ✓

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-1-propyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion ✓

25 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,14-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion ✓

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und ✓

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion ✓

35 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,14-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion ✓

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-oxazoyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion ✓
und

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-oxazol1yl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion ✓

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,14-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion ✓

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und ✓
(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion ✓

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,14-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion ✓

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,8,8,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und ✓
(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,8,8,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion ✓

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-14-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion ✓

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-1-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und ✓

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-1-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion ✓

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-14-propyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion ✓

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-1-propyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und ✓

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-1-propyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion ✓

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13,14-hexamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion ✓

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,8,8,10,12,16-hexamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und ✓

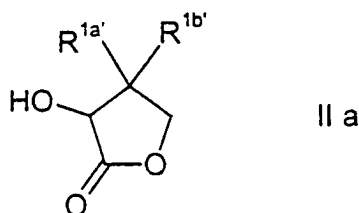
(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,8,8,10,12,16-hexamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion ✓

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13,14-hexamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion ✓

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1,8,8,10,12,16-hexamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und
(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(pyridyl)ethenyl)-1,8,8,10,12,16-hexamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

Darstellung der Teilfragmente A (WO 99/07692)

Die Teilfragmente (Synthesebausteine) der allgemeinen Formel A lassen sich leicht aus a) einem Pantolacton der allgemeinen Formel IIa



worin
R^{1a'}, R^{1b'} jeweils für eine Methylgruppe stehen
oder

b) einem Malonsäuredialkylester der allgemeinen Formel XXVIII



worin

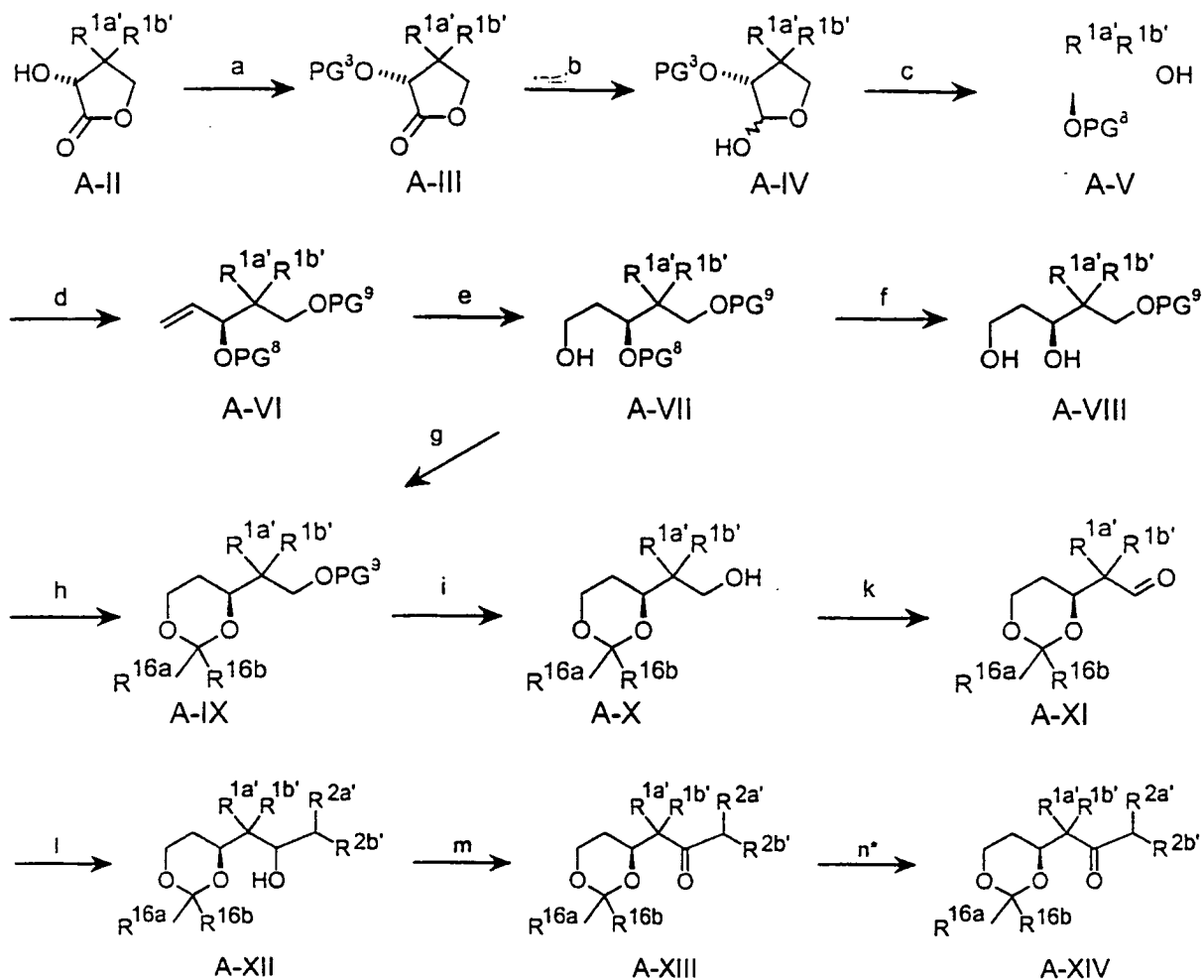
$\text{R}^{1a'}$, $\text{R}^{1b'}$ die in der allgemeinen Formel A angegebene Bedeutung haben, und Alkyl unabhängig voneinander einen C_1 - C_{20} -Alkyl-, C_3 - C_{10} -Cycloalkyl- oder C_4 - C_{20} -Alkylcycloalkylrest bedeuten.

als Ausgangsprodukt herstellen.

Die Teilfragmente A, in denen $\text{R}^{1a'}=\text{R}^{1b'}=\text{Methyl}$ ist, können aus wohlfeilem Pantolacton auf effiziente Weise mit einer optischen Reinheit $>98\%ee$ hergestellt werden.

Die Synthese wird im folgenden Schema 1 am Beispiel des D-(-)-Pantolactons beschrieben. Aus L-(+)-Pantolacton erhält man die entsprechenden, zu A-II bis A-XIV enantiomeren Verbindungen ent-A-II bis ent-A-XIV und aus racemischem DL-Pantolacton die entsprechenden racemischen Verbindungen rac-A-II bis rac-A-XIV:

Schema 1



*: nur, falls R^{2a'} oder R^{2b'} in A-XIII gleich Wasserstoff ist

Schritt a (A-II \Rightarrow A-III):

Die freie Hydroxygruppe des Pantolactons (A-II) wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppe PG⁸ kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen wie z.B. der Methoxymethyl-, Methoxyethyl-, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranyl-, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-, Benzyl, para-Nitrobenzyl-, para-Methoxybenzyl-, Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Isopropionyl-, Pivalyl-, Butyryl- oder Benzoylrest in Frage.

Eine Übersicht befindet sich z.B. in "Protective Groups in Organic Synthesis" Theodora W. Green, John Wiley and Sons).

Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter sauren Reaktionsbedingungen gespalten werden können, wie z.B. der Methoxymethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranyl-, Trimethylsilyl-Rest.

Besonders bevorzugt ist der Tetrahydropyranyl-Rest.

5

Schritt b ($A\text{-III} \Rightarrow A\text{-IV}$):

Das geschützte Lacton A-III wird zum Lactol A-IV reduziert. Als Reduktionsmittel eignen sich in ihrer Reaktivität modifizierte Aluminiumhydride wie z.B. Diisobutylaluminiumhydrid. Die Reaktion erfolgt in einem inerten Lösungsmittel wie z.B. Toluol, vorzugsweise bei niedrigen Temperaturen.

10

Schritt c ($A\text{-IV} \Rightarrow A\text{-V}$):

Das Lactol A-IV wird unter Erweiterung um ein C-Atom zum Hydroxyolefin A-V geöffnet. Hierzu eignen sich die, dem Fachmann bekannten Methoden wie z.B. die Olefinierung nach Tebbe, die Wittig- oder Wittig/Horner-Reaktion, die Addition einer metallorganischen Verbindung unter Abspaltung von Wasser. Bevorzugt ist die Wittigreaktion unter Verwendung von Methyltriarylphosphoniumhalogeniden wie z.B. Methyltriphenylphosphoniumbromid mit starken Basen wie z.B. n-Butyllithium, Kaliumtert.-butanolat, Natriumethanolat, Natriumhexamethyldisilazan; als Base bevorzugt ist n-Butyllithium.

15

20

Schritt d ($A\text{-V} \Rightarrow A\text{-VI}$):

Die freie Hydroxygruppe in A-V wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppe PG^9 kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen, wie sie schon vorstehend für PG^8 im Schritt a ($A\text{-II} \Rightarrow A\text{-III}$) genannt wurden, in Frage.

25

Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter Einwirkung von Fluorid gespalten werden können, wie z.B. der Trimethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-Rest.

30

Besonders bevorzugt ist der tert.-Butyldimethylsilyl-, der Triisopropylsilyl- und der tert.-Butyldiphenylsilyl-Rest.

Schritt e ($A\text{-VI} \Rightarrow A\text{-VII}$):

An die Doppelbindung in A-VI wird nach anti-Markovnikov Wasser addiert. Hierzu eignen sich die dem Fachmann bekannten Verfahren wie z.B. die Umsetzung mit Boranen, deren anschließende Oxidation zu den entsprechenden Borsäureestern und deren Verseifung. Als Borane bevorzugt sind z.B. der Boran-Tetrahydrofuran-Komplex, der Boran-Dimethylsulfid-Komplex, 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan in einem inerten Lösungsmittel wie beispielsweise Tetrahydrofuran oder Diethylether. Als Oxidationsmittel wird

35

vorzugsweise Wasserstoffperoxid verwendet, zur Verseifung der Borester vorzugsweise Alkalihydroxide wie z.B. Natriumhydroxid.

Schritt f (A-VI \Rightarrow A-VII):

- 5 Die unter Schritt a) eingeführte Schutzgruppe PG⁸ wird nun nach den dem Fachmann bekannten Verfahren gespalten. Handelt es sich um eine sauer spaltbare Schutzgruppe, so eignen sich für die Spaltung verdünnte Mineralsäuren in wässrig-alkoholischen Lösungen, die Verwendung von katalytischen Mengen Säuren wie z.B. para-Toluolsulfonsäure, para-Toluolsulfonsäure-pyridiniumsalz, Camphersulfonsäure in
10 alkoholischen Lösungen, vorzugsweise in Ethanol oder Isopropanol.

Schritt g (A-VII \Rightarrow A-IX):

- Ein gemeinsamer Schutz beider Alkoholfunktionen des monogeschützten 1.3-Diols in A-VII ist durch direkte Ketalisierung mit einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel
15 R^{16a}-CO-R^{16b}, oder durch Umketalisierung mit einem Ketal der allgemeinen Formeln, R^{16a}-C(OC₂H₅)₂-R^{16b}, R^{16a}-C(OC₂H₄)₂-R^{16b}, R^{16a}-C(OCH₂C(CH₃)₂CH₂O)-R^{16b} worin jeweils R^{16a} und R^{16b} die oben angegebenen Bedeutungen haben, unter Säurekatalyse möglich. Als Säuren eignen sich die bereits unter Schritt f) genannten Säuren, bevorzugt ist die Verwendung von para-Toluolsulfonsäure gegebenenfalls unter
20 Zusatz von Kupfer(II)- oder Kobalt(II)-Salzen wie z.B. Kupfer(II)sulfat.

Schritt h (A-VIII \Rightarrow A-IX):

- Ein Schutz beider Alkoholfunktionen des 1.3-Diols in A-VIII ist durch direkte Ketalisierung mit einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel R^{16a}-CO-R^{16b}, oder durch
25 Umketalisierung mit einem Ketal der allgemeinen Formeln, R^{16a}-C(OC₂H₅)₂-R^{16b}, R^{16a}-C(OC₂H₄)₂-R^{16b}, R^{16a}-C(OCH₂C(CH₃)₂CH₂O)-R^{16b} worin jeweils R^{16a} und R^{16b} die oben angegebenen Bedeutungen haben, unter Säurekatalyse möglich. Bevorzugt ist die Umketalisierung vorzugsweise mit 2,2-Dimethoxypropan. Als Säuren eignen sich die bereits unter Schritt f) genannten Säuren, bevorzugt ist die Verwendung
30 von Camphersulfonsäure.

Schritt i (A-IX \Rightarrow A-X):

- Die unter Schritt d) eingeführte Schutzgruppe PG⁹ wird nun nach den dem Fachmann bekannten Verfahren gespalten. Handelt es sich um einen Silylether, so eignet sich für
35 die Spaltung die Umsetzung mit Fluoriden wie beispielsweise Tetrabutylammoniumfluorid, dem Fluorwasserstoff-Pyridin-Komplex, Kaliumfluorid oder die Anwendung verdünnter Mineralsäuren, die Verwendung von katalytischen Mengen Säuren wie z.B. para-Toluolsulfonsäure, para-Toluolsulfonsäure-pyridiniumsalz,

Camphersulfonsäure in alkoholischen Lösungen, vorzugsweise in Ethanol oder Isopropanol.

Schritt k ($A-X \Rightarrow A-XI$):

- 5 Die Oxidation des primären Alkohols in A-X zum Aldehyd erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Methoden. Beispielsweise genannt sei die Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat, Chromtrioxid-Pyridin-Komplex, die Oxidation nach Swern oder verwandter Methoden z.B. unter Verwendung von Oxalylchlorid in Dimethylsulfoxid, die Verwendung des Dess-Martin-Periodinans, die
- 10 Verwendung von Stickstoffoxiden wie z.B. N-Methyl-morpholino-N-oxid in Gegenwart geeigneter Katalysatoren wie z.B. Tetrapropylammoniumperruthenat in inerten Lösungsmitteln. Bevorzugt ist die Oxidation nach Swern sowie mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

15 Schritt l ($A-XI \Rightarrow A-XII$):

- Die Umsetzung der Aldehyde A-XI zu Alkoholen der Formel A-XII erfolgt mit metallorganischen Verbindungen der allgemeinen Formel $M-CHR^{2a'}R^{2b'}$, worin M für ein Alkalimetall, vorzugsweise Lithium oder ein zweiwertiges Metall MX, worin X ein Halogen repräsentiert und die Reste $R^{2a'}$ und $R^{2b'}$ jeweils die oben genannten Bedeutungen
- 20 aufweisen. Als zweiwertiges Metall ist bevorzugt Magnesium und Zink, als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

Schritt m ($A-XII \Rightarrow A-XIII$):

- Die Oxidation des sekundären Alkohols in A-XII A-XIII erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.
- 25

Schritt n ($A-XIII \Rightarrow A-XIV$):

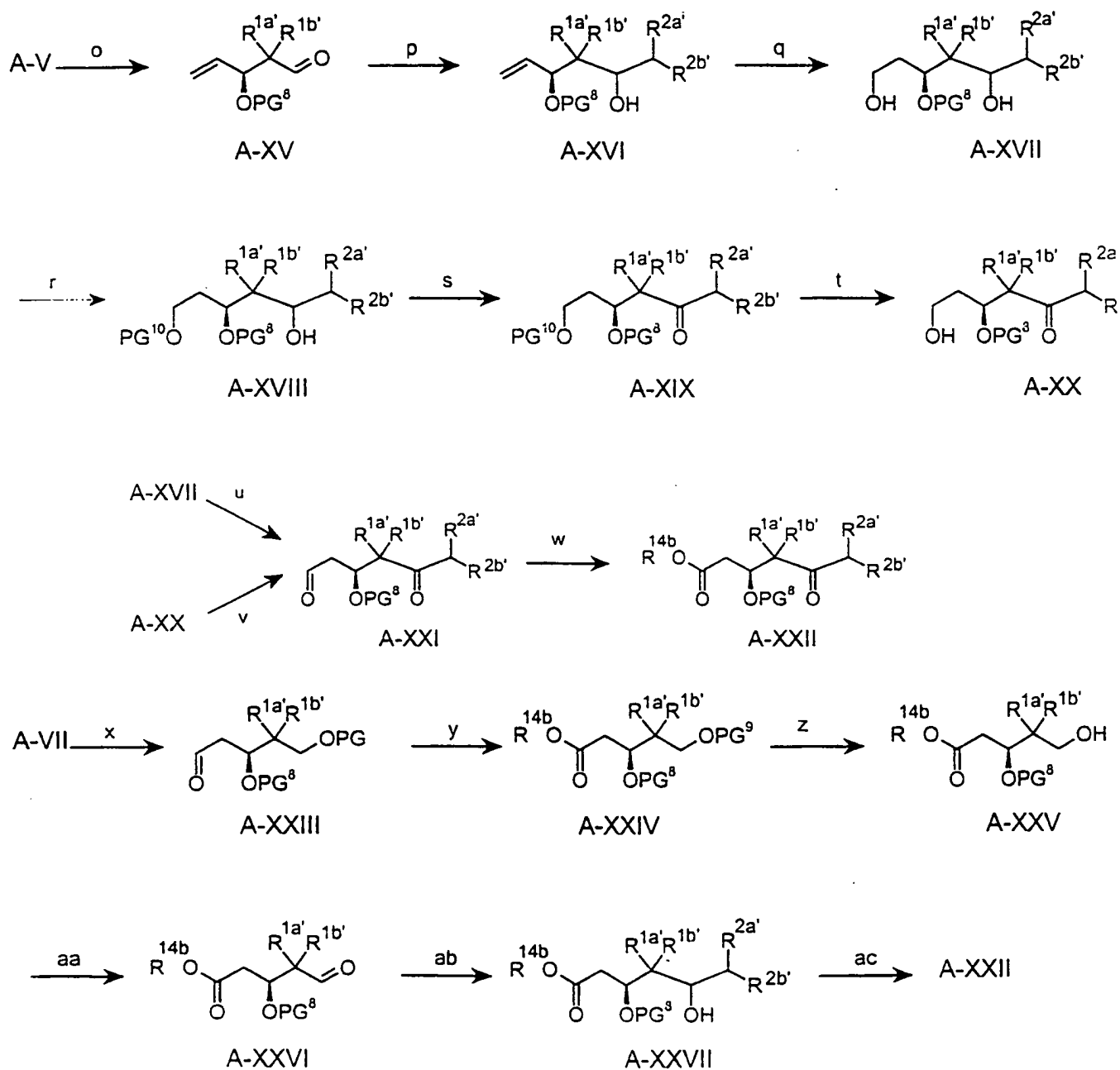
- Für den Fall, daß $R^{2a'}$ in A-XIII gleich Wasserstoff ist, besteht die Möglichkeit, hierfür einen zweiten Rest $R^{2a'}$, der die oben genannten Bedeutungen, ausgenommen Wasserstoff besitzt, einzuführen. Hierzu wird unter Anwendung starker Basen wie z.B. Lithiumdiisopropylamid das Keton in A-XIII in das Enolat überführt und mit einer Verbindung der allgemeinen Formel $X-R^{2a'}$, worin X ein Halogen repräsentiert umgesetzt. Als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.
- 30

35

Der zuvor beschriebene Weg kann ebenfalls dazu benutzt werden, C1-C6-Epothilon-Bausteine zu synthetisieren, die an C-1 eine Carbonsäure oder deren Ester enthalten ($R^{14}=CO_2R^{14b}$ in A).

Die Synthese des Bausteins A-XXII wird im folgenden Schema 2 am Beispiel der von D-(-)-Pantolacton abgeleiteten Zwischenstufe A-V beschrieben. Aus L-(+)-Pantolacton erhält man die entsprechenden, zu A-V bis A-XXVII enantiomeren Verbindungen ent-A-V bis ent-A-XXVII und aus racemischem DL-Pantolacton die entsprechenden racemischen Verbindungen rac-A-V bis rac-A-XXVII:

Schema 2



Schritt o ($A-V \Rightarrow A-XV$):

Die Oxidation des primären Alkohols in A-V zum Aldehyd A-XV erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist das Oxidationsverfahren nach Swern.

5 Schritt p ($A-XV \Rightarrow A-XVI$):

Die Umsetzung der Aldehyde A-XV zu Alkoholen der Formel A-XVI erfolgt mit metallorganischen Verbindungen der allgemeinen Formel $M-CHR^{2a'}R^{2b'}$, worin M für ein Alkalimetall, vorzugsweise Lithium oder ein zweiwertiges Metall MX, worin X ein Halogen repräsentiert und die Reste $R^{2a'}$ und $R^{2b'}$ jeweils die oben genannten Bedeutungen aufweisen. Als zweiwertiges Metall ist bevorzugt Magnesium und Zink, als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

Schritt q ($A-XVI \Rightarrow A-XVII$):

15 An die Doppelbindung in A-XVI wird nach anti-Markovnikov Wasser addiert. Hierzu eignen sich die unter e) beschriebenen Verfahren.

Schritt r ($A-XVII \Rightarrow A-XVIII$):

Die freie Hydroxygruppe in A-XVII wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppe PG^{10} kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen, wie sie schon vorstehend für PG^8 im Schritt a ($A-II \Rightarrow A-III$) genannt wurden, in Frage.

Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter basischen oder hydrogenolytischen Reaktionsbedingungen gespalten werden können, wie z.B. Benzyl-, para-Nitrobenzyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butyryl-, Benzoyl -Rest.

25 Besonders bevorzugt ist der Benzoyl-Rest.

Schritt s ($A-XVIII \Rightarrow A-XIX$):

Die Oxidation des sekundären Alkohols in A-XVII zum Keton A-XIX erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methylmorpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

Schritt t ($A-XIX \Rightarrow A-XX$):

Die Schutzgruppe PG^{10} in XIX wird nun selektiv gespalten. Handelt es sich um eine hydrogenolytisch spaltbare Schutzgruppe, so wird vorzugsweise in Gegenwart von Palladium- oder Platin-Katalysatoren in inerten Lösungsmitteln wie beispielsweise Ethylacetat oder Ethanol hydriert. Handelt es sich um eine basisch spaltbare Schutzgruppe, so findet vorzugsweise Verwendung die Verseifung mit Carbonaten in alkoholischer Lösung wie z.B. Kaliumcarbonat in Methanol, die Verseifung mit wässrigen Lösungen von Alkalihydroxiden wie z.B. Lithiumhydroxid oder Natriumhydroxid unter

Verwendung von organischen, mit Wasser mischbaren Lösungsmitteln wie z.B. Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran oder Dioxan.

Schritt u ($A\text{-XVII} \Rightarrow A\text{-XXI}$):

- 5 Die Oxidation der Alkohole in A-XVII zum Ketoaldehyd A-XXI erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat sowie die Methode nach Swern.

- 10 Schritt v ($A\text{-XX} \Rightarrow A\text{-XXI}$):

Die Oxidation des primären Alkohols in A-XX zum Ketoaldehyd A-XXI erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

- 15 Schritt w ($A\text{-XXI} \Rightarrow A\text{-XXII}$):

Die Oxidation des Aldehydes in A-XXI zur Carbonsäure A-XXII (R^{14b} =Wasserstoff) erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Methoden. Beispielsweise genannt sei die Oxidation nach Jones, die Oxidation mit Kaliumpermanganat beispielsweise in einem wässrigen System aus tert.-Butanol und Natriumdihydrogenphosphat, die Oxidation mit

20 Natriumchlorit in wässrigem tert.-Butanol gegebenenfalls in Gegenwart eines Chlorfängers wie z.B. 2-Methyl-2-buten.

Die Oxidation des Aldehydes in A-XXI zum Ester A-XXII, worin R^{14b} die oben genannten Bedeutungen hat und ungleich Wasserstoff ist, kann beispielsweise mit Pyridiniumdichromat und dem gewünschten Alkohol $HO\text{-}R^{14b}$ in einem inerten

25 Lösungsmittel wie z.B. Dimethylformamid erfolgen.

Schritt x ($A\text{-VII} \Rightarrow A\text{-XXIII}$):

- Die Oxidation des primären Alkohols in A-VII zum Aldehyd A-XXIII erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-
- 30 N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat sowie die Methode nach Swern.

Schritt y ($A\text{-XXIII} \Rightarrow A\text{-XXIV}$):

- Die Oxidation des Aldehyds A-XXIII zur Carbonsäure bzw. deren Ester A-XXIV erfolgt
- 35 nach den bereits unter w) beschriebenen Bedingungen.

Schritt z ($A\text{-XXIV} \Rightarrow A\text{-XXV}$):

Die unter Schritt d) eingeführte Schutzgruppe PG^9 wird wie unter Schritt i beschrieben gespalten.

Schritt aa ($A\text{-XXV} \Rightarrow A\text{-XXVI}$):

Die Oxidation des primären Alkohols in A-XXV zum Aldehyd A-XXVI erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methylmorpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat sowie die Methode nach Swern.

Schritt ab ($A\text{-XXVI} \Rightarrow A\text{-XXVII}$):

Die Umsetzung der Aldehyde A-XXVI zu Alkoholen der Formel A-XXVII erfolgt nach den, unter Schritt l) genannten Bedingungen.

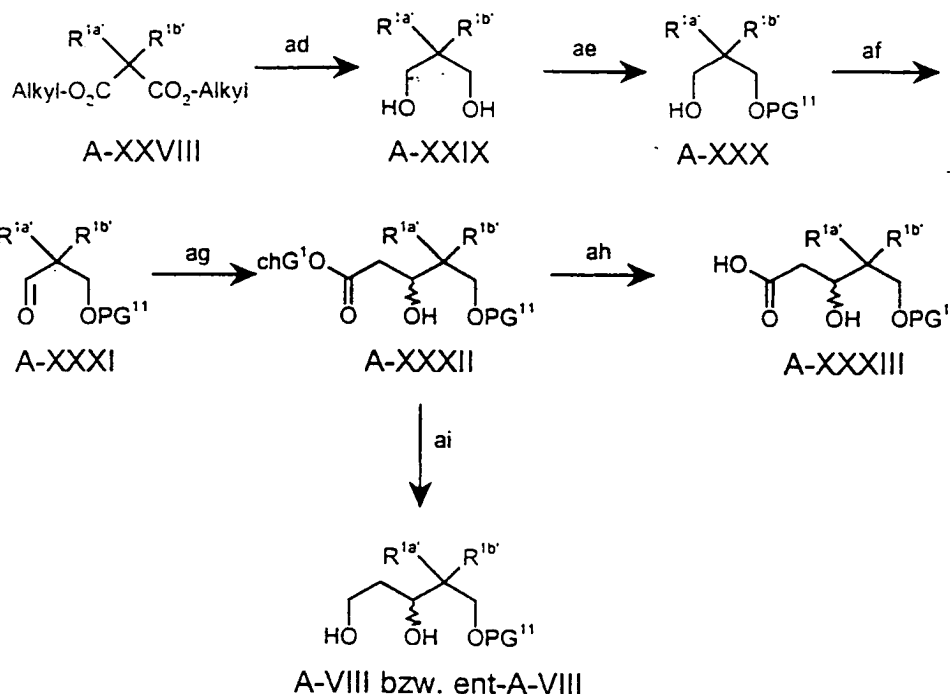
Schritt ac ($A\text{-XXVII} \Rightarrow A\text{-XXII}$):

Die Oxidation des sekundären Alkohols in A-XXVII zum Keton A-XXII erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methylmorpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

Die Verbindungen der Formel A, in der $R^{1a'}$ und $R^{1b'}$ alle die in der allgemeinen Formel A angegebenen Bedeutungen haben können, lassen sich ferner aus wohlfeilen oder leicht zugänglichen Malonsäuredialkylestern auf effiziente Weise mit hoher optischer Reinheit herstellen.

Die Synthese wird im folgenden Schema 3 beschrieben:

Schema 3



Schritt ad (A-XXVIII \Rightarrow A-XXIX):

- 10 Entsprechend substituierte Malonsäuresterderivate A-XXVIII, die entweder käuflich sind oder nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren aus Malonsäuren oder deren Alkylestern hergestellt werden können, werden zu Diolen A-XXIX reduziert. Hierzu eignen sich die, dem Fachmann bekannten Reduktionsmittel wie z.B. Diisobutylaluminiumhydrid, komplexe Metallhydride wie z.B. Lithiumaluminiumhydrid.

15

Schritt ae (A-XXIX \Rightarrow A-XXX):

- Eine freie Hydroxylgruppe in A-XXIX wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden selektiv geschützt. Als Schutzgruppe PG¹¹ kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen, wie sie schon vorstehend für PG⁸ im Schritt a (A-II \Rightarrow A-III) genannt wurden, in Frage.

Bevorzugt sind Silizium-haltige Schutzgruppen.

Schritt af (A-XXX \Rightarrow A-XXXI):

- 25 Die Oxidation der verbliebenen, primären Hydroxylgruppe in A-XXX zum Aldehyd A-XXXI erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumper-ruthenat,

die Verwendung von Pyridiniumchlorochromat. Pyridiniumdichromat sowie die Methode nach Swern.

Schritt ag (A-XXXI \Rightarrow A-XXXII):

- 5 Die Aldehyde A-XXXI werden mit einem Ester der Essigsäure $\text{chG}^1\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, worin chG^1 eine chirale Hilfsgruppe bedeutet, im Sinne einer Aldolreaktion umgesetzt. Die Verbindungen $\text{chG}^1\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ werden in optisch reiner Form in die Aldolreaktion eingesetzt. Die Art der chiralen Hilfsgruppe bestimmt, ob die Aldolreaktion mit hoher Diastereoselektivität verläuft oder ein mit physikalischen Methoden trennbares
- 10 Diastereomerengemisch ergibt. Eine Übersicht über vergleichbare diastereoselektive Aldolreaktionen findet sich in Angew. Chem. 99 (1987), 24-37. Als chirale Hilfsgruppen $\text{chG}^1\text{-OH}$ eignen sich beispielsweise optisch reines 2-Phenyl-cyclohexanol, Pulegol, 2-Hydroxy-1,2,2-triphenylethanol, 8-Phenylmenthol.

- 15 Schritt ah (A-XXXII \Rightarrow A-XXXIII):

Die diastereomerenreinen Verbindungen A-XXXII können dann nach dem Fachmann bekannten Verfahren durch Verseifung der Estereinheit unter gleichzeitiger Freisetzung der wiederverwendbaren chiralen Hilfskomponente $\text{chG}^1\text{-OH}$ in enantiomerenreine Verbindungen des Typs A-XXXIII oder ent-A-XXXIII überführt werden. Für die Verseifung

20 geeignet sind Carbonate in alkoholischer Lösung wie z.B. Kaliumcarbonat in Methanol, wässrige Lösungen von Alkalihydroxiden wie z.B. Lithiumhydroxid oder Natriumhydroxid unter Verwendung von organischer, mit Wasser mischbaren Lösungsmitteln wie z.B. Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran oder Dioxan.

- 25 Schritt ai (A-XXXII \Rightarrow A-VIII):

Alternativ zum Schritt ah kann die chirale Hilfsgruppe auch reduktiv entfernt werden. Auf diese Weise werden die enantiomerenreinen Verbindungen des Typs A-VIII bzw. ent-A-VIII erhalten. Die Reduktion kann nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren durchgeführt werden. Als Reduktionsmittel kommen z.B. Diisobutylaluminiumhydrid und

30 komplexe Metallhydride wie z.B. Lithiumaluminiumhydrid in Frage.

Die Verbindungen A-VIII bzw. ent-A-VIII können wie zuvor beschrieben in Verbindungen des Typs A-XIII bzw. ent-A-XIII überführt werden. Entsprechend lassen sich Verbindungen des Typs A-XXXIII bzw. ent-A-XXXIII gemäß oben beschriebenen

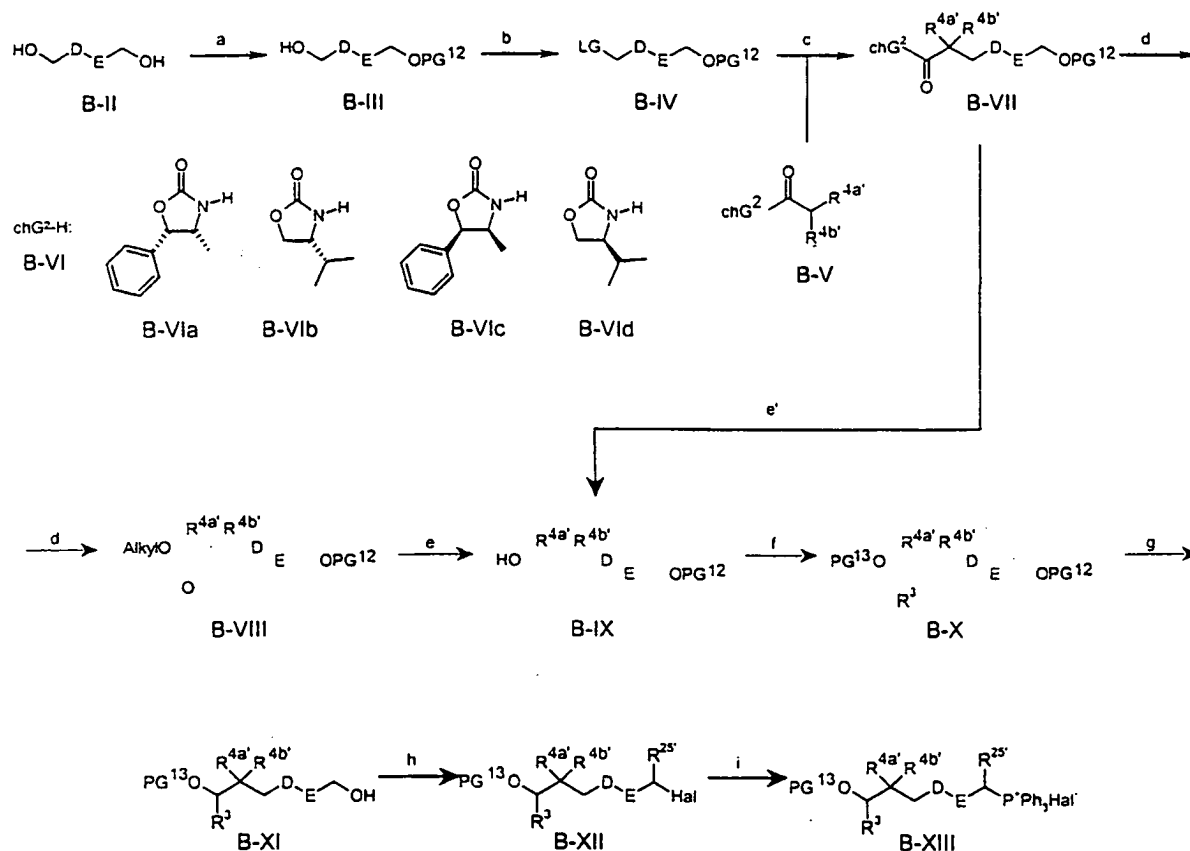
35 Verfahren in Verbindungen des Typs A-XXII bzw. ent-A-XXII überführen.

Alternativ zum oben geschilderten Weg kann die Sequenz auch ohne Verwendung einer chiralen Hilfsgruppe chG^1 durchgeführt werden. Auf diese Weise werden dann racemische Mischungen von Verbindungen des Typs rac-A-VIII bzw. rac-A-XXXIII über

die entsprechenden, racemischen Vorstufen erhalten. Diese Mischungen können wiederum nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren zur Racematspaltung, z.B. Chromatographie an chiralen Säulen, getrennt werden. Die Fortsetzung der Synthese kann aber auch mit den racemischen Gemischen erfolgen.

Darstellung der Teilfragmente B (siehe auch WO 99/07692)

Schema 4



Schritt a (B-II \Rightarrow B-III):

Eine Hydroxylgruppe in B-II wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppe PG¹² kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen, wie sie schon vorstehend für PG⁸ im Schritt a (A-II \Rightarrow A-III) genannt wurden, in Frage.

Bevorzugt sind Silizium haltige Schutzgruppen, die unter sauren Reaktionsbedingungen oder Anwendung von Fluorid gespalten werden können, wie z.B. der Trimethylsilyl-,

Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-,
Triisopropylsilyl-Rest.
Besonders bevorzugt ist der tert.-Butyldimethylsilyl-Rest.

5 Schritt b (B-III \Rightarrow B-IV):

Die freie Hydroxylgruppe in B-III wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden in eine Abgangsgruppe LG überführt. Als Abgangsgruppe LG eignen sich beispielsweise Halogene wie z.B. Brom oder Iod oder Alkyl- bzw. Arylsulfonate, die aus den entsprechenden Sulfonsäurehalogeniden bzw. Sulfonsäureanhydriden nach den, dem

10 Fachmann bekannten Methoden hergestellt werden.

Als Abgangsgruppe LG bevorzugt ist das Trifluormethansulfonat.

Schritt c (B-IV \Rightarrow B-VII):

Die Verbindung B-IV wird mit dem Enolat einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel B-V, worin chG^2 eine einfache Alkoxygruppe oder aber eine chirale Hilfsgruppe sein kann, nach den, dem Fachmann bekannten Methoden alkyliert. Das Enolat wird durch Einwirkung starker Basen wie z.B. Lithiumdiisopropylamid,

Lithiumhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen hergestellt. Als chirale Hilfsgruppe $\text{chG}^2\text{-H}$ (B-VI) eignen sich chirale, optisch rein herstellbare und wohlfeile

20 Alkohole wie z.B. Pulegol, 2-Phenylcyclohexanol, 2-Hydroxy-1,2,2-triphenylethanol, 8-Phenylmenthol oder optisch rein herstellbare und wohlfeile, reaktive NH-Gruppen enthaltende Verbindungen wie z.B. Amine, Aminosäuren, Lactame oder Oxazolidinone.

Bevorzugt sind Oxazolidinone, besonders bevorzugt die Verbindungen der Formeln B-VIa bis B-VId. Durch die Wahl des jeweiligen Antipoden wird die absolute Stereochemie

25 am α -Carbonylkohlenstoff der Verbindung der allgemeinen Formel B-VII festgelegt. Auf diesem Wege lassen sich die Verbindungen der allgemeinen Formeln B-VII bis B-XVII bzw. deren jeweilige Enantiomere ent-B-VII bis ent-B-XVII enantiomerenrein erhalten.

Wird als $\text{chG}^2\text{-H}$ (B-VI) ein achiraler Alkohol wie z.B. Ethanol eingesetzt, so erhält man die racemischen Verbindungen rac-B-VII bis rac-B-XVII.

30

Schritt d (B-VII \Rightarrow B-VIII):

Repräsentiert die Gruppe chG^2 eine der unter Schritt c erwähnten chiralen Hilfsgruppen, so wird diese durch Umesterung von B-VII in einen Alkylester der allgemeinen Formel B-VIII wiedergewonnen. Die Umesterung erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten

35 Methoden. Bevorzugt ist die Umesterung mit einfachen Alkoholen wie z.B. Methanol oder Ethanol in Gegenwart entsprechender Titan(IV)alkoholate.

Schritt e ($B-VIII \Rightarrow B-IX$):

Der Ester in B-VIII wird zum Alkohol B-IX reduziert. Als Reduktionsmittel eignen sich die, dem Fachmann bekannten Reduktionsmittel wie z.B. Aluminiumhydride wie z.B. Lithiumaluminiumhydrid oder Diisobutylaluminium-hydrid. Die Reaktion erfolgt in einem inerten Lösungsmittel wie z.B. Diethylether, Tetrahydrofuran, Toluol.

Schritt e ($B-VII \Rightarrow B-IX$):

Alternativ zu den Schritten d) und e) kann die Carbonylgruppe in B-VII nach den unter Schritt e) genannten Bedingungen direkt zu den Alkoholen der allgemeinen Formel B-IX reduziert werden. Auch hier kann die chirale Hilfskomponente chG^2-H wiedergewonnen werden.

Schritt f ($B-IX \Rightarrow B-X$):

Für den Fall, das R^3 kein Wasserstoffatom ist, wird zunächst die primäre Hydroxygruppe in B-IX nach den, dem Fachmann bekannten Methoden zum entsprechenden Aldehyd oxidiert. Beispielsweise genannt sei die Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat, Chromtrioxid-Pyridin-Komplex, die Oxidation nach Swern oder verwandter Methoden z.B. unter Verwendung von Oxalylchlorid in Dimethylsulfoxid, die Verwendung des Dess-Martin-Periodinans, die Verwendung von Stickstoffoxiden wie z.B. N-Methyl-morpholino-N-oxid in Gegenwart geeigneter Katalysatoren wie z.B. Tetrapropylammoniumperruthenat in inerten Lösungsmitteln. Bevorzugt ist die Oxidation nach Swern sowie mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

Anschließend können die so erhaltenen Aldehyde zu entsprechenden Alkoholen mit metallorganischen Verbindungen der allgemeinen Formel $M-R^3$, worin M für ein Alkalimetall, vorzugsweise Lithium oder ein zweiwertiges Metall MX, worin X ein Halogen repräsentiert und der Rest R^3 die oben genannten Bedeutungen aufweist. Als zweiwertiges Metall ist bevorzugt Magnesium und Zink, als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

Die freie Hydroxylgruppe des so erhaltenen sekundären Alkohols ($R^3 \neq H$) oder für den Fall $R^3 = H$ die freie Hydroxylgruppe in B-IX wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppe PG^{13} kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen, wie sie schon vorstehend für PG^8 im Schritt a ($A-II \Rightarrow A-III$) genannt wurden, in Frage.

Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter sauren Reaktionsbedingungen gespalten werden können, wie z.B. der Methoxymethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranyl-, Trimethylsilyl-Rest.

Besonders bevorzugt ist der Tetrahydropyranyl-Rest.

Schritt g ($B-X \Rightarrow B-XI$):

Die unter Schritt a) eingeführte Schutzgruppe PG¹² wird nun nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren gespalten. Handelt es sich um einen Silylether, so eignet sich für die Spaltung die Umsetzung mit Fluoriden wie beispielsweise Tetrabutylammoniumfluorid, dem Fluorwasserstoff-Pyridin-Komplex, Kaliumfluorid oder die Anwendung verdünnter Mineralsäuren, die Verwendung von katalytischen Mengen Säuren wie z.B. para-Toluolsulfonsäure, para-Toluolsulfonsäure-pyridiniumsalz, Camphersulfonsäure in alkoholischen Lösungen, vorzugsweise in Ethanol oder Isopropanol.

Schritt h ($B-XI \Rightarrow B-XII$):

Für den Fall, das R²⁵ kein Wasserstoffatom ist, wird zunächst die primäre Hydroxygruppe in B-XI nach den, dem Fachmann bekannten Methoden zum entsprechenden Aldehyd oxidiert. Beispielsweise genannt sei die Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat, Chromtrioxid-Pyridin-Komplex, die Oxidation nach Swern oder verwandter Methoden z.B. unter Verwendung von Oxalylchlorid in Dimethylsulfoxid, die Verwendung des Dess-Martin-Periodinans, die Verwendung von Stickstoffoxiden wie z.B. N-Methyl-morpholino-N-oxid in Gegenwart geeigneter Katalysatoren wie z.B. Tetrapropylammoniumperruthenat in inerten Lösungsmitteln. Bevorzugt ist die Oxidation nach Swern sowie mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

Anschließend können die so erhaltenen Aldehyde zu entsprechenden Alkoholen mit metallorganischen Verbindungen der allgemeinen Formel M-R²⁵, worin M für ein Alkalimetall, vorzugsweise Lithium oder ein zweiwertiges Metall MX, worin X ein Halogen repräsentiert und der Rest R²⁵ die oben genannten Bedeutungen aufweist. Als zweiwertiges Metall ist bevorzugt Magnesium und Zink, als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

Gegebenenfalls wird die freie primäre Hydroxylgruppe nach den dem Fachmann bekannten Verfahren in ein Halogenid überführt. Bevorzugte Halogenide sind Chlor, besonders aber Brom und Iod. Die Substitution der Hydroxylgruppe gegen ein Brom kann z.B. mittels Triphenylphosphin/Tetrabrommethan aber auch nach jedem anderen dem Fachmann bekannten Verfahren erfolgen. Die Etablierung eines Iodatoms kann aus dem Bromid durch Substitution z.B. nach Finkelstein mit Natriumiodid in Aceton erfolgen. Auch die direkte Überführung der Hydroxylgruppe in das Iodid ist möglich, z.B. unter Verwendung von elementarem Iod, Imidazol und Triphenylphosphin in Dichlormethan.

Schritt i ($B-XII \Rightarrow B-XIII$):

Soll die Verknüpfung der C13-C16-Einheit mit der Position 12 des Epothilonrestes bzw. von Epothilonbruchstücken, z.B. einer C7-C12-Einheit durch Wittigreaktion erfolgen, wie

z.B. in Nature Vol. 387, 268-272 (1997) beschrieben, so werden ausgehend von den Halogeniden B-XII nach den dem Fachmann bekannten Verfahren die Triphenylphosphonium-halogenide ($R^{17} = P(Ph)_3^+Hal^-$), Alkyl- bzw. Arylphosphonate ($R^{17} = P(O)(OQ)_2$) oder Phosphinoxide ($R^{17} = P(O)Ph_2$) des Typs B-XII hergestellt. Ph bedeutet dabei Phenyl; Hal steht für F, Cl, Br oder I und Q ist ein C₁-C₁₀-Alkyl- oder Phenylrest.

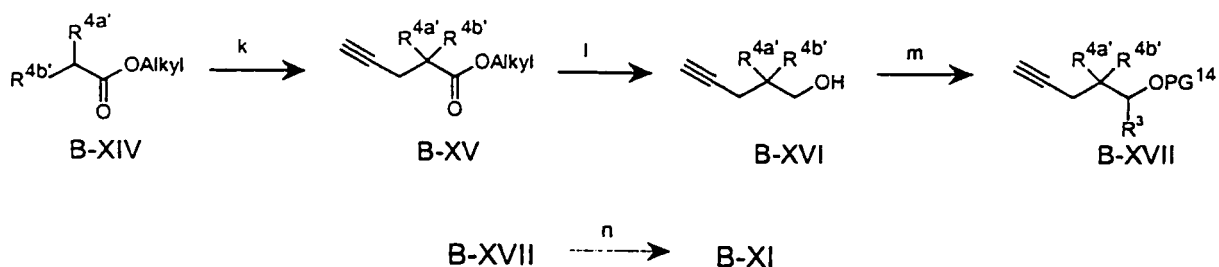
Zur Darstellung der Phosphoniumsalze eignet sich z.B. die Umsetzung der entsprechenden Halogenide mit Triphenylphosphin in Lösungsmitteln wie Toluol oder Benzol gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie beispielsweise Triethylamin oder Diisopropylethylamin.

Die Darstellung der Phosphonate kann z.B. durch Reaktion der Halogenide B-XI mit einem metallierten Dialkylphosphit erfolgen. Die Metallierung erfolgt üblicherweise mit starken Basen wie z.B. Butyllithium.

Die Darstellung der Phosphinoxide kann z.B. durch Umsetzung der Halogenide B-XI mit metalliertem Diphenylphosphin und anschließender Oxidation erfolgen. Für die Metallierung eignen sich ebenfalls starke Basen wie Butyllithium. Die anschließende Oxidation zum Phosphinoxid kann dann z.B. mit verdünnter wäßriger Wasserstoffperoxid-Lösung erfolgen.

Alternativ können die Verbindungen der allgemeinen Formel B-XIII über den in Schema 5 beschriebenen Weg hergestellt werden.

Schema 5



Schritt k ($B-XIV \Rightarrow B-XV$):

Ausgehend von wohlfeil erhältlichen Essigesterderivaten der allgemeinen Formel B-XIV, in denen $R^{4a'}$ und $R^{4b'}$ die oben genannten Bedeutungen haben, wird das Esterenolat durch Einwirkung starker Basen wie z.B. Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen hergestellt und mit 3-Halogen-1-propin, vorzugsweise 3-Brom-1-propin zu Verbindungen der allgemeinen Formel B-XV umgesetzt.

Schritt l (B-XV \Rightarrow B-XVI):

Die Reduktion des Esters B-XV zum Alkohol B-XVI erfolgt nach den unter Schritt e) beschriebenen Methoden, vorzugsweise unter Verwendung von Diisobutylaluminiumhydrid.

Schritt m (B-XVI \Rightarrow B-XVII):

Für den Fall, das R^3 kein Wasserstoffatom ist, wird zunächst die primäre Hydroxygruppe in B-XVI nach den, dem Fachmann bekannten Methoden zum entsprechenden Aldehyd oxidiert. Beispielsweise genannt sei die Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat, Chromtrioxid-Pyridin-Komplex, die Oxidation nach Swern oder verwandter Methoden z.B. unter Verwendung von Oxalylchlorid in Dimethylsulfoxid, die Verwendung des Dess-Martin-Periodinans, die Verwendung von Stickstoffoxiden wie z.B. N-Methyl-morpholino-N-oxid in Gegenwart geeigneter Katalysatoren wie z.B. Tetrapropylammoniumperruthenat in inerten Lösungsmitteln. Bevorzugt ist die Oxidation nach Swern sowie mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

Anschließend können die so erhaltenen Aldehyde zu entsprechenden Alkoholen mit metallorganischen Verbindungen der allgemeinen Formel $M-R^3$, worin M für ein Alkalimetall, vorzugsweise Lithium oder ein zweiwertiges Metall MX, worin X ein Halogen repräsentiert und der Rest R^3 die oben genannten Bedeutungen aufweist. Als zweiwertiges Metall ist bevorzugt Magnesium und Zink, als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

Die freie Hydroxylgruppe des so erhaltenen sekundären Alkohols ($R^3 \neq H$) oder für den Fall $R^3 = H$ die freie Hydroxylgruppe in B-XVII wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppe PG^{14} kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen, wie sie schon vorstehend für PG^8 im Schritt a (A-II \Rightarrow A-III) genannt wurden, in Frage.

Bevorzugt sind Silizium haltige Schutzgruppen, die unter sauren Reaktionsbedingungen oder Anwendung von Fluorid gespalten werden können, wie z.B. der Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-Rest.

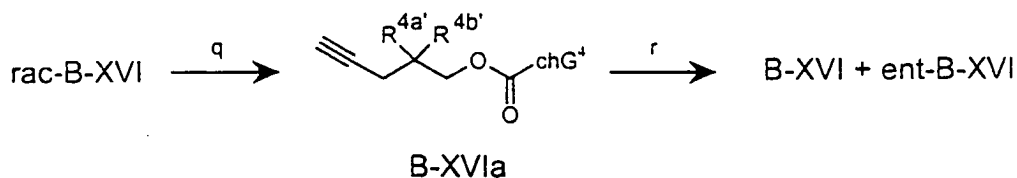
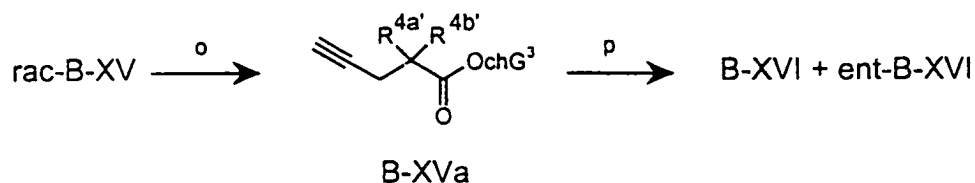
Besonders bevorzugt ist der tert.-Butyldimethylsilyl-Rest.

Schritt n (B-XVII \Rightarrow B-XI):

Das Acetylen B-XVII kann nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren deprotoniert und das erhaltene Acetylid mit Formaldehyd zu einem Alkohol der allgemeinen Formel B-XI umgesetzt werden. Zur Deprotonierung eignen sich Alkylalkaliverbindungen wie z.B. Butyllithium oder andere starke Basen wie z.B. Alkalihexamethyldisilazane oder Lithiumdiisopropylamid. Bevorzugt wird n-Butyllithium.

Auf dem in Schema 5 beschriebenen Weg werden zunächst die racemischen Verbindungen rac-B-XI erhalten. Optional bieten die durchlaufenen Stufen rac-B-XV bzw. rac-B-XVI gemäß Schema 6 die Möglichkeit zur chemischen Racematspaltung und somit auch einen Zugang zu den enantiomerenreinen Verbindungen B-XVI bzw. ent-B-XVI, sofern $R^{4a'}$ nicht identisch ist mit $R^{4b'}$.

Schema 6



Schritt o ($\text{rac-B-XV} \Rightarrow \text{B-XVa}$):

Die racemische Verbindung rac-B-XV lässt sich mit einem chiralen, optisch rein erhältlichen Alkohol $\text{chG}^3\text{-OH}$ nach den, dem Fachmann bekannten Methoden, beispielsweise dem unter Schritt d) genannten Verfahren zu einem Gemisch der diastereomeren Ester B-XVa umestern und mit einfachen chromatographischen Methoden trennen. Als chirale Alkohole kommen beispielsweise Pulegol, 2-Phenylcyclohexanol, 2-Hydroxy-1,2,2-triphenylethanol, 8-Phenylmenthol in Betracht.

Schritt p ($\text{B-XVa} \Rightarrow \text{B-XVI}$ und ent-B-XVI):

Die diastereomereinreinen Ester B-XVa lassen sich jeweils nach dem unter Schritt e) beschriebenen Verfahren zu den Alkoholen B-XVI bzw. ent-B-XVI reduzieren, wobei die unter Schritt o beschriebene Hilfskomponente $\text{chG}^3\text{-OH}$ wiedergewonnen werden kann.

Schritt q ($\text{rac-B-XVI} \Rightarrow \text{B-XVIa}$):

Die racemische Verbindung rac-B-XVI lässt sich mit einer chiralen, optisch rein erhältlichen Säure $\text{chG}^4\text{-CO}_2\text{H}$, deren Ester, Anhydrid oder Säurehalogenid nach den, dem Fachmann bekannten Methoden zu einem Gemisch der diastereomeren Ester B-XVIa umsetzen und mit einfachen chromatographischen Methoden trennen. Als chirale Säuren kommen beispielsweise Äpfelsäure, Weinsäure bzw. deren Derivate in Betracht.

Schritt r (B-XVIa \Rightarrow B-XVI und ent-B-XVI):

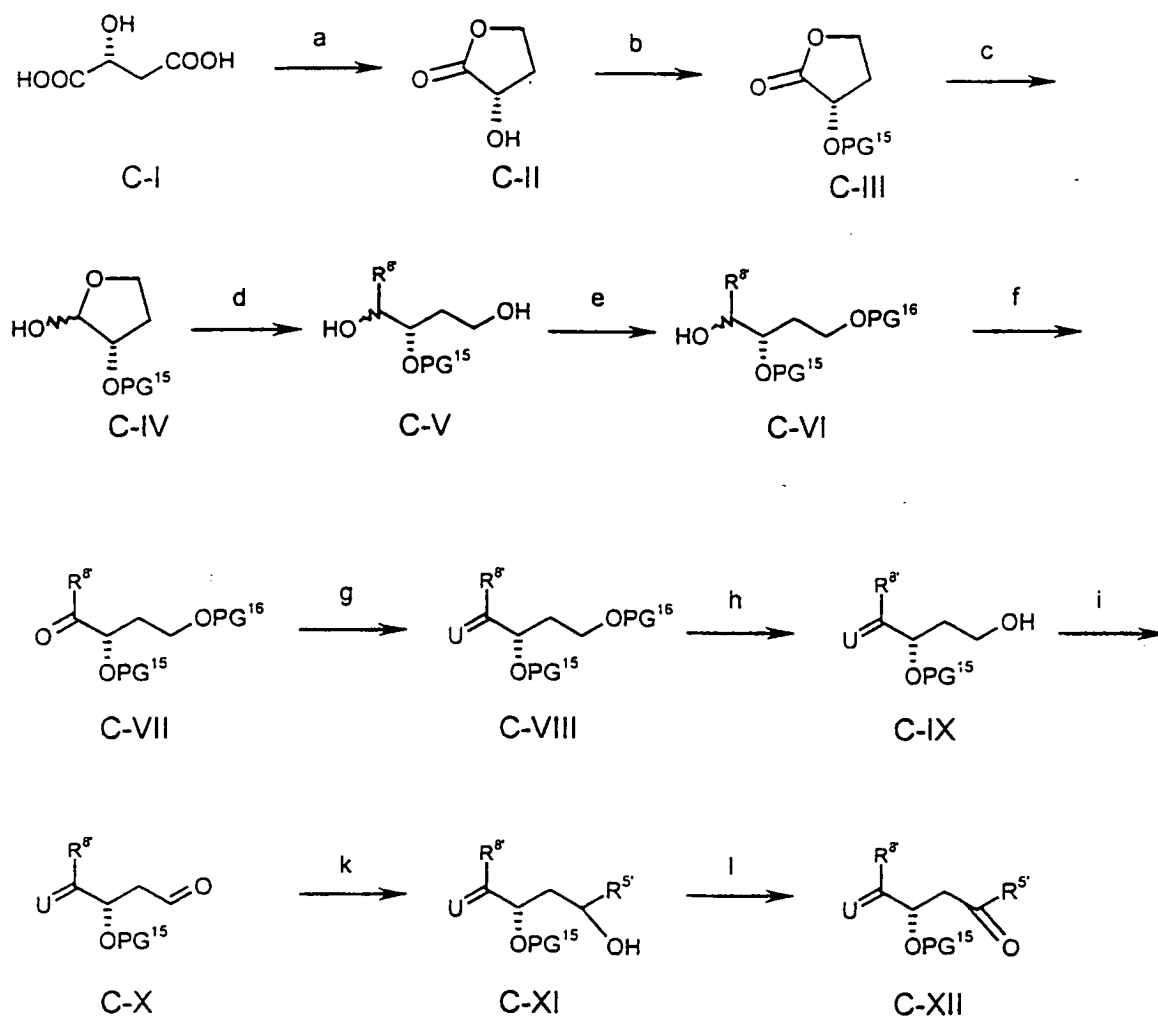
Die diastereomereinreinen Ester B-XVIa lassen sich jeweils nach dem unter Schritt e beschriebenen Verfahren zu den Alkoholen B-XVI bzw. ent-B-XVI reduzieren, oder nach den, dem Fachmann bekannten Methoden verseifen wobei im letztgenannten Fall die unter Schritt u beschriebene Hilfskomponente $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ wiedergewonnen werden kann.

Darstellung der Teilfragmente C (siehe auch WO 99/07692):

Teilfragmente der Formel C können aus wohlfeiler, preiswert erhältlicher Äpfelsäure in effizienter Weise mit hoher optischer Reinheit ($>99.5\%ee$) hergestellt werden.

Die Synthese wird im folgenden Schema 7 am Beispiel der L-(-)-Äpfelsäure (C-I) beschrieben. Ausgehend von D-(+)-Äpfelsäure (ent-C-I) erhält man die entsprechenden enantiomeren Verbindungen (ent-C-II bis ent-C-XI) und ausgehend von racemischer Äpfelsäure (rac-C-I) die entsprechenden racemischen Verbindungen (rac-C-II bis rac-C-XI).

Schema 7



Schritt a (Äpfelsäure C-I \Rightarrow C-II):

L-(-)-Äpfelsäure wird nach einem literaturbekannten Verfahren (Liebigs Ann. Chem. 1993, 1273-1278) in das Hydroxylacton C-II überführt.

Schritt b (C-II \Rightarrow C-III):

Die freie Hydroxygruppe in Verbindung C-II wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppe PG¹⁵ kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen, wie sie schon vorstehend für PG⁸ im Schritt a (A-II \Rightarrow A-III) genannt wurden, in Frage.

Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter Einwirkung von Fluorid gespalten werden können, aber unter schwach sauren Reaktionsbedingungen stabil sind, wie z.B. der tert.-Butyldiphenylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, oder Triisopropylsilyl-Rest.

Besonders bevorzugt sind der tert.-Butyldiphenylsilyl- und der tert.-Butyldimethylsilyl-Rest.

Schritt c (C-III \Rightarrow C-IV):

- 5 Das Lacton C-III wird zum Lactol C-IV nach den dem Fachmann bekannten Methoden reduziert. Als Reduktionsmittel eignen sich in ihrer Reaktivität modifizierte Aluminiumhydride wie z.B. Diisobutylaluminium-hydrid. Die Reaktion erfolgt in einem inerten Lösungsmittel wie z.B. Toluol, vorzugsweise bei niedrigen Temperaturen (-20 bis -100°C).

10

Schritt d (C-IV \Rightarrow C-V):

- Die Umsetzung des Lactols C-IV zu Verbindungen der Formel C-V erfolgt mit metallorganischen Verbindungen der allgemeinen Formel $M-R^{8'}$ worin M für ein Alkalimetall, vorzugsweise Lithium oder ein zweiwertiges Metall MX steht, worin X ein Halogen repräsentiert und $R^{8'}$ die oben genannten Bedeutungen aufweist. Als
15 zweiwertiges Metall ist bevorzugt Magnesium und Zink, als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

Schritt e (C-V \Rightarrow C-VI):

- 20 Die primäre Hydroxylgruppe in Verbindung C-V wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden selektiv gegenüber der sekundären Hydroxylgruppe geschützt. Als Schutzgruppe PG^{16} kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen, wie sie schon vorstehend für PG^8 im Schritt a (A-II \Rightarrow A-III) genannt wurden, in Frage. Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter schwach sauren Reaktionsbedingungen
25 gespalten werden können, wie z.B. der Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, -tert.-Butyldimethylsilyl-Rest. Besonders bevorzugt ist der tert.-Butyldimethylsilyl-Rest.

Schritt f (C-VI \Rightarrow C-VII):

- 30 Die Oxidation des sekundären Alkohols in C-VI zum Keton C-VII erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Methoden. Beispielsweise genannt sei die Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat, Chromtrioxid-Pyridin-Komplex, die Oxidation nach Swern oder verwandter Methoden z.B. unter Verwendung von Oxalylchlorid in Dimethylsulfoxid, die Verwendung des Dess-Martin-Periodinans, die
35 Verwendung von Stickstoffoxiden wie z.B. N-Methyl-morpholino-N-oxid in Gegenwart geeigneter Katalysatoren wie z.B. Tetrapropylammoniumperruthenat in inerten Lösungsmitteln. Bevorzugt ist die Oxidation nach Swern.

Schritt g ($C-VII \Rightarrow C-VIII$):

Für Verbindungen in denen U gleich $CR^{11'}R^{12'}$ ist, wird diese Gruppierung nach den dem Fachmann bekannten Verfahren etabliert. Hierzu eignen sich Methoden wie z.B. die Wittig- oder Wittig/Horner-Reaktion, die Addition einer metallorganischen Verbindung $MCHR^{11'}R^{12'}$ unter Abspaltung von Wasser. Bevorzugt ist die Wittig- und Wittig/Horner-Reaktion unter Verwendung von Phosphoniumhalogeniden des Typs $CR^{11'}R^{12'}P(Ph)_3^+Hal^-$ oder Phosphonaten des Typs $CR^{11'}R^{12'}P(O)(OAlkyl)_2$ mit Ph gleich Phenyl, $R^{11'}$, $R^{12'}$ und Halogen in den bereits genannten Bedeutungen mit starken Basen wie z.B. n-Butyllithium, Kalium-tert.-butanolat, Natriummethanolat, Natriumhexamethyldisilazan; als Base bevorzugt ist n-Butyllithium.

Für Verbindungen, in denen U zwei Alkoxygruppen OR^9 oder eine C_2-C_{10} -Alkylen- α,ω -dioxygruppe darstellt, wird das Keton nach den dem Fachmann bekannten Methoden beispielsweise unter Verwendung eines Alkohols HOR^9 oder eines C_2-C_{10} -Alkylen- α,ω -diols unter Säurekatalyse ketalisiert.

Schritt h ($C-VIII \Rightarrow C-IX$):

Die unter e eingeführte Schutzgruppe PG^{16} wird nun nach den dem Fachmann bekannten Verfahren selektiv in Gegenwart von PG^{15} gespalten. Handelt es sich um eine sauer abspaltbare Schutzgruppe so erfolgt die Spaltung bevorzugt unter schwach sauren Bedingungen, wie z.B. durch Umsetzung mit verdünnten organischen Säuren in inerten Lösungsmittel. Bevorzugt ist Essigsäure.

Schritt i ($C-IX \Rightarrow C-X$):

Die Oxidation des primären Alkohols in C-IX zum Aldehyd der allgemeinen Formel C-X erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren. Beispielsweise genannt sei die Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat, Chromtrioxid-Pyridin-Komplex, die Oxidation nach Swern oder verwandter Methoden z.B. unter Verwendung von Oxalylchlorid in Dimethylsulfoxid, die Verwendung des Dess-Martin-Periodinans, die Verwendung von Stickstoffoxiden wie z.B. N-Methyl-morpholino-N-oxid in Gegenwart geeigneter Katalysatoren wie z.B. Tetrapropylammoniumperruthenat in inerten Lösungsmitteln. Bevorzugt ist die Oxidation nach Swern sowie mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

Schritt k ($C-X \Rightarrow C-XI$):

Die Umsetzung der Aldehyde C-X zu Alkoholen der allgemeinen Formel C-XI erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Methoden mit metallorganischen Verbindungen der allgemeinen Formel $M-R^{5'}$, worin M für ein Alkalimetall, vorzugsweise Lithium oder ein zweiwertiges Metall MX, worin X ein Halogen repräsentiert und der Rest $R^{5'}$ die oben

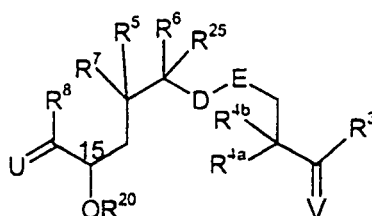
genannte Bedeutung aufweist. Als zweiwertiges Metall ist bevorzugt Magnesium und Zink, als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

Schritt I (C-XI \Rightarrow C-XII):

- 5 Die Oxidation des Alkohols C-XI zum Keton der allgemeinen Formel C-XII erfolgt nach den unter k) genannten Verfahren oder durch Jones-Oxidation. Bevorzugt ist die Oxidation nach Jones.

- 10 Darstellung der Teilfragmente ABC und deren Zyklisierung zu I:

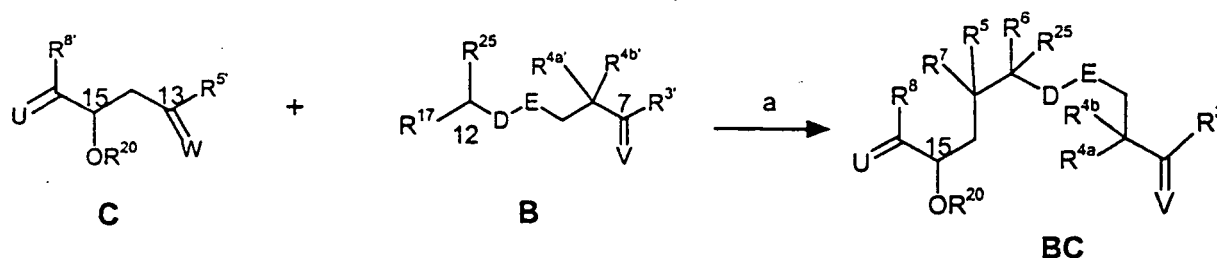
Teilfragmente der allgemeinen Formel AB



BC,

- 15 worin R³, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R⁶, R²⁵, R⁷, R²⁰, D, E, U und V die bereits genannten Bedeutungen haben, werden aus den zuvor beschriebenen Fragmenten B und C nach dem in Schema 8 gezeigten Verfahren erhalten.

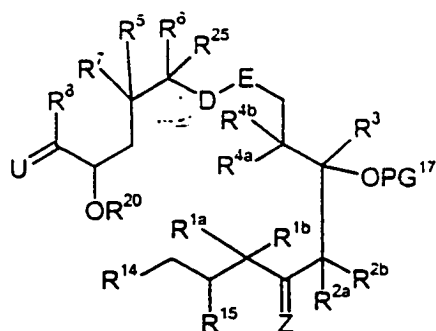
- 20 **Schema 8**



Schritt a (B + C \Rightarrow BC):

- Die Verbindung B, in der R¹⁷ die Bedeutung eines Wittigsalzes hat und eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppen geschützt sind, wird durch eine geeignete Base wie z.B. n-Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid, Kalium-tert.butanolat, Natrium- oder Lithium-hexamethyldisilazid deprotoniert und mit einer Verbindung C, worin W die Bedeutung eines Sauerstoffatoms hat, umgesetzt.

Teilfragmente der allgemeinen Formel ABC

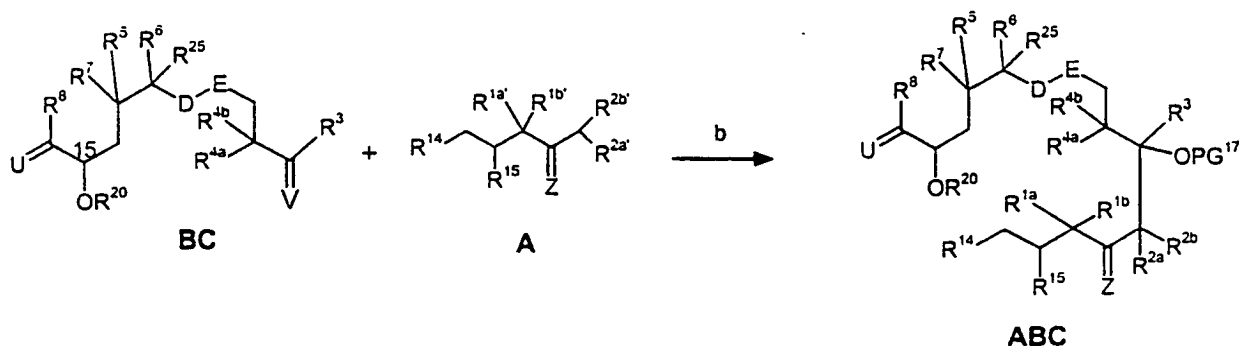


ABC,

- 5 worin R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R⁶, R²⁵, R⁷, R⁸, R¹⁴, R¹⁵, D, E, U und Z die bereits genannten Bedeutungen haben, werden aus den zuvor beschriebenen Fragmenten AB und C nach dem in Schema 9 gezeigten Verfahren erhalten.

Schema 9

10



Schritt b (BC + A \Rightarrow ABC):

- 15 Die Verbindung BC, worin V die Bedeutung eines Sauerstoffatoms hat und eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppen geschützt sind, wird mit dem Enolat einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel A, worin Z die Bedeutung eines Sauerstoffatoms hat, alkylert. Das Enolat wird durch Einwirkung starker Basen wie z.B. Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen
20 hergestellt.

Schritt c (ABC \Rightarrow I):

- Die Verbindungen ABC, in denen R¹⁴ eine Carbonsäure CO₂H und R²⁰ ein Wasserstoffatom darstellt, setzt man nach den, dem Fachmann bekannten Methoden für
25 die Bildung großer Macrolide zu Verbindungen der Formel I, in denen Y die Bedeutung

eines Sauerstoffatoms besitzt, um. Bevorzugt wird die in "Reagents for Organic Synthesis, Vol. 16, p 353" beschriebene Methode unter Verwendung von 2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid und geeigneten Basen wie z.B. Triethylamin, 4-Dimethylaminopyridin, Natriumhydrid.

5

Schritt d ($ABC \Rightarrow I$):

Die Verbindungen ABC, in denen R^{14} eine Gruppe CH_2OH und R^{20} ein Wasserstoffatom darstellt, lassen sich vorzugsweise unter Verwendung von Triphenylphosphin und Azodiestern wie beispielsweise Azodicarbonsäurediethylester zu Verbindungen der Formel I, in denen Y die Bedeutung zweier Wasserstoffatome hat, umsetzen.

10

Die Verbindungen ABC, in denen R^{14} eine Gruppe CH_2OSO_2Alkyl oder CH_2OSO_2Aryl oder $CH_2OSO_2Aralkyl$ und R^{20} ein Wasserstoffatom darstellt, lassen sich nach Deprotonierung mit geeigneten Basen wie beispielsweise Natriumhydrid, n-Butyllithium, 4-Dimethylaminopyridin, Hünig-Base, Alkylhexamethyldisilazanen zu Verbindungen der Formel I, in denen Y die Bedeutung zweier Wasserstoffatome hat, zyklisieren.

15

Die Erfindung betrifft auch dieses Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie die neuen Zwischenprodukte der allgemeinen Formeln B, C, BC und ABC einschließlich aller Stereoisomeren dieser Verbindungen und auch deren Gemische.

20

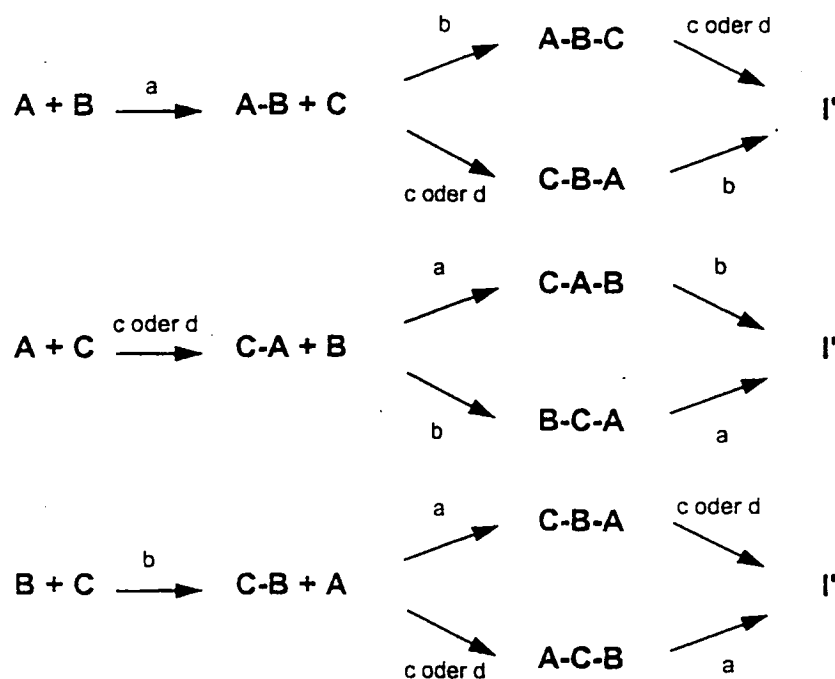
Die flexible Funktionalisierung der beschriebenen Bausteine A, B und C gewährleistet auch eine von dem oben beschriebenen Verfahren abweichende Verknüpfungsreihenfolge, die zu den Bausteinen ABC führt. Diese Verfahren sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

5

Verknüpfungsmöglichkeiten	Verknüpfungsmethoden a bis d	Voraussetzungen
$A + B \Rightarrow A-B$	a: Aldol	$Z = V = \text{Sauerstoff}$
$B + C \Rightarrow B-C$	B: Wittig (Schema 8)	$W = \text{Sauerstoff}$ und $R^{17} = \text{Wittigsalz}$ oder Phosphinoxid oder Phosphonat
$A + C \Rightarrow A-C$	c: Veresterung (z. B. 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid / 4-Dimethylaminopyridin) d: Veretherung (z.B. Mitsunobu)	$R^{14} = \text{CO}_2R^{14b}$ oder COHal und $R^{20} = \text{Wasserstoff}$ $R^{14} = \text{CH}_2\text{OH}$ und $R^{20} = \text{Wasserstoff}$ oder $\text{SO}_2\text{-Alkyl}$ oder $\text{SO}_2\text{-Aryl}$ oder $\text{SO}_2\text{-Aralkyl}$

Nach diesen Verfahren lassen sich die Bausteine A, B und C, wie in Schema 10 angegeben, verknüpfen:

Schema 10



Freie Hydroxylgruppen in I, A, B, C, AB, ABC können durch Veretherung oder Veresterung, freie Carbonylgruppen durch Ketalisierung, Enoletherbildung oder
15 Reduktion weiter funktionell abgewandelt sein.

Die Erfindung betrifft auch diese Verfahren zur Herstellung der Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel.

Biologische Wirkungen und Anwendungsbereiche der neuen Derivate:

Die neuen Verbindungen der Formel I sind wertvolle Pharmaka. Sie interagieren mit Tubulin, indem sie gebildete Mikrotubuli stabilisieren und sind somit in der Lage, die Zellteilung phasenspezifisch zu beeinflussen. Dies betrifft vor allem schnell wachsende, neoplastische Zellen, deren Wachstum durch interzelluläre Regelmechanismen weitgehend unbeeinflusst ist. Wirkstoffe dieser Art sind prinzipiell geeignet zur Behandlung maligner Tumoren. Als Anwendungsbereich seien beispielweise genannt die Therapie von Ovarial-, Magen-, Colon-, Adeno-, Brust-, Lungen-, Kopf- und Nacken-Karzinomen, dem malignen Melanom, der akuten lymphozytären und myelocytären Leukämie. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich aufgrund ihrer Eigenschaften prinzipiell zur Anti-Angiogenese-Therapie sowie zur Behandlung chronischer entzündlicher Erkrankungen wie beispielsweise der Psoriasis oder der Arthritis. Zur Vermeidung unkontrollierter Zellwucherungen an sowie der besseren Verträglichkeit von medizinischen Implantaten lassen sie sich prinzipiell in die hierfür verwendeten polymeren Materialien auf- bzw. einbringen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können alleine oder zur Erzielung additiver oder synergistischer Wirkungen in Kombination mit weiteren in der Tumorthherapie anwendbaren Prinzipien und Substanzklassen verwendet werden.

Als Beispiele seien genannt die Kombination mit

- ⇒ Platinkomplexen wie z.B. Cisplatin, Carboplatin,
- ⇒ interkalierenden Substanzen z.B. aus der Klasse der Anthracycline wie z.B. Doxorubicin oder aus der Klasse der Antrapyrazole wie z.B. CI-941,
- ⇒ mit Tubulin interagierenden Substanzen z.B. aus der Klasse der Vinka-Alkaloide wie z.B. Vincristin, Vinblastin oder aus der Klasse der Taxane wie z.B. Taxol, Taxotere oder aus der Klasse der Makrolide wie z.B. Rhizoxin oder andere Verbindungen wie z.B. Colchicin, Combretastatin A-4,
- ⇒ DNA Topoisomeraseinhibitoren wie z.B. Camptothecin, Etoposid, Topotecan, Teniposid,
- ⇒ Folat- oder Pyrimidin-Antimetaboliten wie z.B. Lometrexol, Gemcitabin,
- ⇒ DNA alkylierenden Verbindungen wie z.B. Adozelesin, Dystamycin A,
- ⇒ Inhibitoren von Wachstumsfaktoren (z.B. von PDGF, EGF, TGF β , EGF) wie z.B. Somatostatin, Suramin, Bombesin-Antagonisten,
- ⇒ Inhibitoren der Protein Tyrosin Kinase oder der Protein Kinasen A oder C wie z.B. Erbstatin, Genistein, Staurosporin, Ilmofosin, 8-Cl-cAMP,
- ⇒ Antihormonen aus der Klasse der Antigestagene wie z.B. Mifepriston, Onapriston oder aus der Klasse der Antiöstrogene wie z.B. Tamoxifen oder aus der Klasse der Antiandrogene wie z.B. Cyproteronacetat,

- ⇒ Metastasen inhibierenden Verbindungen z.B. aus der Klasse der Eicosanoide wie z.B. PGI_2 , PGE_1 , δ -Oxo- PGE_1 sowie deren stabiler Derivate (z.B. Iloprost, Cicaprost, Misoprostol).
- ⇒ Inhibitoren onkogener RAS-Proteine, welche die mitotische Signaltransduktion beeinflussen wie beispielsweise Inhibitoren der Farnesyl-Protein-Transferase,
- ⇒ natürlichen oder künstlich erzeugten Antikörpern, die gegen Faktoren bzw. deren Rezeptoren, die das Tumorstadium fördern, gerichtet sind wie beispielsweise der erbB2-Antikörper,

Die Erfindung betrifft auch Arzneimittel auf Basis der pharmazeutisch verträglichen, d.h. in den verwendeten Dosen nicht toxischen Verbindungen der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls zusammen mit den üblichen Hilfs- und Trägerstoffen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können nach an sich bekannten Methoden der Galenik zu pharmazeutischen Präparaten für die enterale, percutane, parenterale oder lokale Applikation verarbeitet werden. Sie können in Form von Tabletten, Dragees, Gelkapseln, Granulaten, Suppositorien, Implantaten, injizierbaren sterilen wässrigen oder öligen Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, Salben, Cremes und Gelen verabreicht werden.

Der oder die Wirkstoffe können dabei mit den in der Galenik üblichen Hilfsstoffen wie z.B. Gummiarabikum, Talk, Stärke, Mannit, Methylcellulose, Laktose, Tensiden wie Tweens oder Myrj, Magnesiumstearat, wässrigen oder nicht wässrigen Trägern, Paraffinderivaten, Netz-, Dispergier-, Emulgier-, Konservierungsmitteln und Aromastoffen zur Geschmackskorrektur (z.B. ätherischen Ölen) gemischt werden.

Die Erfindung betrifft somit auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die als Wirkstoff zumindest eine erfindungsgemäße Verbindung enthalten. Eine Dosiseinheit enthält etwa 0,1-100 mg Wirkstoff(e). Die Dosierung der erfindungsgemäßen Verbindungen liegt beim Menschen bei etwa 0,1-1000 mg pro Tag.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung, ohne sie darauf einschränken zu wollen:

Beispiel 1

(4S,7R,8S,9S,13(E),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,14-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Beispiel 1a

(3S)-1-Oxa-2-oxo-3-(tetrahydropyran-2(RS)-yloxy)-4,4-dimethyl-cyclopentan

Die Lösung von 74,1 g (569 mmol) D-(-)-Pantolacton in 1l wasserfreiem Dichlormethan versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 102 ml 3,4-Dihydro-2H-pyran, 2 g p-Toluolsulfonsäure-Pyridiniumsalz und rührt 16 Stunden bei 23°C. Man gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, trennt die organische Phase ab und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an ca. 5 kg feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 119,6 g (558 mmol, 98%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,13 (3H), 1,22 (3H), 1,46-1,91 (6H), 3,50-3,61 (1H), 3,86 (1H), 3,92 (1H), 4,01 (1H), 4,16 (1H), 5,16 (1H) ppm.

Beispiel 1b

(2RS,3S)-1-Oxa-2-hydroxy-3-(tetrahydropyran-2(RS)-yloxy)-4,4-dimethyl-cyclopentan

Die Lösung von 117,5 g (548 mmol) der nach Beispiel 1a dargestellten Verbindung in 2,4 l wasserfreiem Toluol kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -70°C, versetzt innerhalb 1 Stunde mit 540 ml einer 1,2 molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol und rührt noch 3 Stunden bei -70°C. Man läßt auf -20°C erwärmen, versetzt mit gesättigter Ammoniumchloridlösung, Wasser und trennt die ausgefallenen Aluminiumsalze durch Filtration über Celite ab. Das Filtrat wird mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Isoliert werden nach Filtration und Lösungsmittelabzug 111,4 g (515 mmol, 94%) der Titelverbindung als farbloses Öl, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

IR (CHCl₃): 3480, 3013, 2950, 2874, 1262, 1133, 1074, 1026 und 808 cm⁻¹.

Beispiel 1c

(3S)-2,2-Dimethyl-3-(tetrahydropyran-2(R)-yloxy)-pent-4-en-1-ol und (3S)-2,2-Dimethyl-3-(tetrahydropyran-2(S)-yloxy)-pent-4-en-1-ol

Die Aufschlammung von 295 g Methyl-triphenylphosphoniumbromid in 2,5 l wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei -60°C mit 313 ml einer 2,4 molaren Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan, läßt auf 23°C erwärmen, eine Stunde nachrühren und kühlt auf 0°C. Man versetzt mit der Lösung von 66,2 g (306 mmol) der nach Beispiel 1b dargestellten Verbindung in 250 ml

Tetrahydrofuran. läßt auf 23°C erwärmen und 18 Stunden rühren. Man gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Dichlormethan und trocknet die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an ca. 5 l feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 36,5 g (170 mmol, 56%) des unpolaren, 14,4 g (67,3 mmol, 22%) des polaren THP-Isomeren der Titelverbindung, sowie 7,2 g (33,3 mmol, 11%) des Ausgangsmaterials jeweils als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃), unpolares Isomer: δ = 0,78 (3H), 0,92 (3H), 1,41-1,58 (4H), 1,63-1,87 (2H), 3,18 (1H), 3,41 (1H), 3,48 (1H), 3,68 (1H), 3,94 (1H), 4,00 (1H), 4,43 (1H), 5,19 (1H), 5,27 (1H), 5,75 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃), polares Isomer: δ = 0,83 (3H), 0,93 (3H), 1,42-1,87 (6H), 2,76 (1H), 3,30 (1H), 3,45 (1H), 3,58 (1H), 3,83 (1H), 3,89 (1H), 4,65 (1H), 5,12-5,27 (2H), 5,92 (1H) ppm.

Beispiel 1d

(3S)-1-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethyl-pentan-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pent-4-en

Die Lösung von 59,3 g (277 mmol) des nach Beispiel 1c dargestellten THP-Isomeren-Gemisches in 1000 ml wasserfreiem Dimethylformamid versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 28 g Imidazol, 85 ml tert.-Butyldiphenylchlorsilan und rührt 16 Stunden bei 23°C. Man gießt in Wasser, extrahiert mehrfach mit Dichlormethan, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 106,7 g (236 mmol, 85%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,89 (3H), 0,99 (3H), 1,08 (9H), 1,34-1,82 (6H), 3,40 (1H), 3,51 (2H), 3,76 (1H), 4,02 (1H), 4,67 (1H), 5,18 (1H), 5,23 (1H), 5,68 (1H), 7,30-7,48 (6H), 7,60-7,73 (4H) ppm.

Beispiel 1e

(3S)-1-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pentan-5-ol

Die Lösung von 3,09 g (6,83 mmol) der nach Beispiel 1d dargestellten Verbindung in 82 ml Tetrahydrofuran versetzt man man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei 23°C mit 13,1 ml einer 1 molaren Lösung von Boran in Tetrahydrofuran und läßt 1 Stunde reagieren. Anschließend versetzt man unter Eiskühlung mit 16,4 ml einer 5%-igen Natronlauge sowie 8,2 ml einer 30%-igen Wasserstoffperoxidlösung und rührt

weitere 30 Minuten. Man gießt in Wasser, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser, gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 1,78 g (3,78 mmol, 55%) der Titelverbindung als chromatographisch trennbares Gemisch der beiden THP-Epimeren sowie 0,44g (1,14 mmol, 17%) der Titelverbindung aus Beispiel 6 jeweils als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), unpolares THP-Isomer: δ = 0,80 (3H), 0,88 (3H), 1,10 (9H), 1,18-1,80 (9H), 3,27 (1H), 3,39 (1H), 3,48 (1H), 3,64 (1H), 3,83 (1H), 3,90-4,08 (2H), 4,49 (1H), 7,31-7,50 (6H), 7,58-7,73 (4H) ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), polares THP-Isomer: δ = 0,89 (3H), 0,98 (3H), 1,08 (9H), 1,36-1,60 (4H), 1,62-1,79 (3H), 1,88 (1H), 2,03 (1H), 3,37 (1H), 3,50 (1H), 3,57 (1H), 3,62-3,83 (4H), 4,70 (1H), 7,30-7,48 (6H), 7,61-7,73 (4H) ppm.

Beispiel 1f

(3S)-1-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethyl-3-hydroxy-pent-4-en

Die Lösung von 106,7 g (236 mmol) der nach Beispiel 1d dargestellten Verbindung in 1,5 l wasserfreiem Ethanol versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 5,9 g Pyridinium-p-Toluolsulfonat und erhitzt 6 Stunden auf 50°C. Nach Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 82,6 g (224 mmol, 95%) der Titelverbindung als farbloses Öl, in dem noch zusätzlich ca. 5g Ethoxy-tetrahydropyran enthalten sind.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) einer analytischen Probe: δ = 0,89 (6H), 1,08 (9H), 3,45 (1H), 3,49 (1H), 3,58 (1H), 4,09 (1H), 5,21 (1H), 5,33 (1H), 5,93 (1H), 7,34-7,51 (6H), 7,63-7,73 (4H) ppm.

Beispiel 1g

(3S)-1-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethyl-pentan-3,5-diol

Die Lösung von 570 mg (1,55 mmol) der nach Beispiel 1f dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 1e um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 410 mg (1,06 mmol, 68%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,82 (3H), 0,93 (3H), 1,08 (9H), 1,56-1,79 (2H), 3,11 (1H), 3,50 (2H), 3,78-3,92 (3H), 4,02 (1H), 7,34-7,51 (6H), 7,61-7,71 (4H) ppm.

Beispiel 1h

4(S)-[2-Methyl-1-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-prop-2-yl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Lösung von 100 mg (0.212 mmol) der nach Beispiel 1e dargestellten Verbindungen in 2,6 ml wasserfreiem Aceton versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 78,9 mg Kupfer(II)sulfat, einer Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat und rührt 16 Stunden bei 23°C. Man versetzt mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Diethylether, wäscht mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 24 mg (56 µmol, 27%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,83 (3H), 0,89 (3H), 1,07 (9H), 1,30 (1H), 1,36 (3H), 1,44 (3H), 1,71 (1H), 3,24 (1H), 3,62 (1H), 3,86 (1H), 3,91-4,03 (2H), 7,31-7,48 (6H), 7,61-7,74 (4H) ppm.

Variante II

320 mg (0,88 mmol) der nach Beispiel 1g dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 1h; Variante I um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 234 mg (0,548 mmol, 62%) der Titelverbindung.

Variante III

Die Lösung von 5,60 g (14,5 mmol) der nach Beispiel 1g dargestellten Verbindung in 250 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 10 ml 2,2-Dimethoxypropan, 145 mg Campher-10-sulfonsäure und rührt 6 Stunden bei 23°C. Man versetzt mit Triethylamin, verdünnt mit Ethylacetat, wäscht mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 5,52 g (12,9 mmol, 89%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

Beispiel 1i

(4S)-4-(2-Methyl-1-hydroxy-prop-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Lösung von 5,6 g (13,1 mmol) der nach Beispiel 1h dargestellten Verbindung in 75 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 39 ml einer 1 molaren Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran und erwärmt 16 Stunden auf 50°C. Man versetzt mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 2,43 g (12,9 mmol, 99%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,87 (3H), 0,90 (3H), 1,35 (1H), 1,37 (3H), 1,43 (3H), 1,77 (1H), 2,93 (1H), 3,36 (1H), 3,53 (1H), 3,79 (1H), 3,87 (1H), 3,96 (1H) ppm.

Beispiel 1k

(4S)-4-(2-Methyl-1-oxo-prop-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Lösung von 0,13 ml Oxalylchlorid in 5,7 ml wasserfreiem Dichlormethan kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -70°C, versetzt mit 0,21 ml Dimethylsulfoxid, der Lösung von 200 mg (1,06 mmol) der nach Beispiel 1i dargestellten Verbindung in 5,7 ml wasserfreiem Dichlormethan und rührt 0,5 Stunden. Anschließend versetzt man mit 0,65 ml Triethylamin, läßt 1 Stunde bei -30°C reagieren und versetzt mit n-Hexan und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige noch mehrfach mit n-Hexan extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand setzt man ohne Reinigung weiter um.

Beispiel 1l

(4S)-4-((3R)-2-Methyl-3-hydroxy-pent-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Lösung von 900 mg (4,83 mmol) der nach Beispiel 1k dargestellten Verbindung in 14 ml wasserfreiem Diethylether versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei 0°C mit 2,42 ml einer 2,4 molaren Lösung von Ethylmagnesiumbromid in Diethylether, läßt auf 23°C erwärmen und 16 Stunden rühren. Man versetzt mit gesättigter Ammoniumchloridlösung, trennt die organische Phase ab und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 863 mg (3,99 mmol, 83%) der chromatographisch trennbaren 3R- und 3S- Epimeren der Titelverbindung sowie 77 mg der in Beispiel 1i beschriebenen Titelverbindung jeweils als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃) unpolares Isomer: δ = 0,86 (3H), 0,89 (3H), 1,03 (3H), 1,25-1,37 (2H), 1,37 (3H), 1,46 (3H), 1,49 (1H), 1,84 (1H), 3,35 (1H), 3,55 (1H), 3,81-4,02 (3H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) polares Isomer: δ = 0,72 (3H), 0,91 (3H), 0,99 (3H), 1,25-1,44 (2H), 1,38 (3H), 1,43-1,60 (1H), 1,49 (3H), 1,76 (1H), 3,39 (1H), 3,63 (1H), 3,79-4,03 (3H) ppm.

Beispiel 1m

(4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-pent-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Lösung von 850 mg (3,93 mmol) eines Gemisches der nach Beispiel 1l dargestellten Verbindungen in 63 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man mit Molekularsieb (4A, ca. 80 Kugeln), 690 mg N-Methylmorpholino-N-oxid, 70 mg Tetrapropylammoniumperruthenat und rührt 16 Stunden bei 23°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon. Man engt ein und reinigt das erhaltene Rohprodukt

durch Chromatographie an ca. 200 ml feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 728 mg (3,39 mmol, 86%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,00 (3H), 1,07 (3H), 1,11 (3H), 1,31 (3H), 1,32 (3H), 1,41 (3H), 1,62 (1H), 2,52 (2H), 3,86 (1H), 3,97 (1H), 4,05 (1H) ppm.

Beispiel 1n

4-Tert.-butyldimethylsilyloxy-but-2-in-1-ol

Zu einer Lösung von 100 g 2-Butin-1-ol und 158 g Imidazol in 300 ml Dimethylformamid tropft man bei 0°C unter Stickstoff langsam eine Lösung von 175 g tert.-Butyldimethylsilylchlorid in 100 ml eines 1:1 Gemisches von Hexan und Dimethylformamid und rührt 2 Stunden bei 0°C und 16 Stunden bei 22°C. Man verdünnt die Reaktionsmischung mit 2,5 l Ether, wäscht einmal mit Wasser, einmal mit 5%iger Schwefelsäure, einmal mit Wasser, einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung neutral. Nach Trocknung über Natriumsulfat und Filtration wird im Vakuum eingeeengt. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan / 0-40% Ether erhält man 74,3 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3357, 2929, 2858, 1472, 1362, 1255, 1132, 1083, 1015, 837, 778 cm^{-1} .

Beispiel 1o

(4R,5S,2'S)-4-Methyl-5-phenyl-3-[1-oxo-2-methyl-6-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-hex-4-in-1-yl]-2-oxazolidinon

Zu 21 g einer Lösung des nach Beispiel 1n hergestellten Silylethers in 125 ml Toluol gibt man unter Stickstoff 11,3 ml Lutidin. Anschließend kühlt man auf -40°C und tropft bei dieser Temperatur 17,7 ml Trifluormethansulfonsäureanhydrid zu. Dann verdünnt man mit 100 ml Hexan und rührt 10 Minuten. Diese Lösung wird unter Stickstoff über eine Umkehrfritte zu einer Lösung gegeben, die aus 17,8 g Hexamethyldisilazan in 140 ml Tetrahydrofuran mit 73,5 ml einer 1,6 M Lösung von Butyllithium in Hexan bei -60°C (10 Minuten Nachrührzeit) und 23,3 g (4R,5S)-4-Methyl-5-phenyl-3-propionyl-2-oxazolidinon in 62 ml Tetrahydrofuran (30 Minuten Nachrührzeit) hergestellt wurde. Man lässt 1 Stunde bei -60°C Nachrühren, versetzt dann mit 6 ml Essigsäure in 5 ml Tetrahydrofuran und lässt die Reaktionsmischung auf 22°C erwärmen. Man gibt auf 80 ml Wasser und extrahiert dreimal mit Ether. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird im Vakuum eingeeengt. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan / 0-20% Ether erhält man 16,0 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.10 (6H), 0.90 (9H), 0.92 (3H), 1.28 (3H), 2.47 (1H), 2.61 (1H), 3.96 (1H), 4.26 (2H), 4.78 (1H), 5.68 (1H), 7.31 (1H), 7.3-7.5 (3H) ppm.

Beispiel 1p

(2S)-2-Methyl-6-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-4-hexinsäureethylester

Zu einer Lösung von 39.3 g des nach Beispiel 1o hergestellten Alkylierungsproduktes in 120 ml Ethanol gibt man unter Stickstoff 9.0 ml Titan(IV)ethylat und erhitzt unter Rückfluß für 4 Stunden. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand in 100 ml Essigester gelöst. Man gibt 3 ml Wasser hinzu, rührt für 20 Minuten, saugt vom Niederschlag ab und wäscht gut mit Essigester nach. Das Filtrat wird eingeeengt, mit 200 ml Hexan versetzt und vom Niederschlag abfiltriert. Der Niederschlag wird gut mit Hexan gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt und der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan / 0-20% Ether erhält man 25.4 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ = 0.10 (3H), 0.90 (9H), 1.2-1.3 (6H), 2.37 (1H), 2.54 (1H), 2.60 (1H), 4.12 (2H), 4.27 (2H) ppm.

Beispiel 1q

(2S)-2-Methyl-6-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-hexansäureethylester

Eine Lösung von 10.5 g des nach Beispiel 1p hergestellten Esters in 200 ml Essigester versetzt man mit 1 g 10% Palladium auf Kohle und rührt 3 Stunden bei 22°C in einer Wasserstoffatmosphäre. Anschließend filtriert man vom Katalysator ab, wäscht gut mit Essigester nach und engt das Filtrat im Vakuum ein. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan / 0-10% Ether erhält man 9.95 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ = 0.01 (6H), 0.84 (9H), 1.07 (3H), 1.18 (3H), 1.2 -1.7 (6H), 2.38 (1H), 3.57 (2H), 4.05 (2H) ppm.

Beispiel 1r

(2S)-2-Methyl-6-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-hexan-1-ol

Zu einer Lösung aus 9.94 g des nach Beispiel 1q hergestellten Esters in 130 ml Toluol gibt man bei -40°C unter Stickstoff 63 ml einer 1.2 M Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol und rührt 1 Stunde bei dieser Temperatur. Anschließend gibt man vorsichtig 15 ml Isopropanol und nach 10 Minuten 30 ml Wasser hinzu, läßt auf 22°C kommen und rührt bei dieser Temperatur 2 Stunden. Man filtriert vom Niederschlag ab, wäscht gut mit Essigester nach und engt das Filtrat im Vakuum ein. Der so erhaltene Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan / 0-30% Ether erhält man 7.9 g der Titelverbindung als farbloses Öl. $[\alpha]_D -8.1^\circ$ (c = 0.97, CHCl_3)

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0.07 (3H), 0.89 (9H), 0.91 (3H), 1.0-1.7 (7H), 3.48 (2H), 3.52 (2H) ppm.

Beispiel 1s

(2S)-2-Methyl-6-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-hexan

Zu 6.4 g des nach Beispiel 1r hergestellten Alkohols in 26 ml Methylenchlorid gibt man bei 0°C unter Argon 3.52 ml Dihydropyran gefolgt von 49 mg p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat. Nach 1.5 Stunden Rühren bei 0°C wird mit 10 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und mit Ether verdünnt. Die organische Phase wird zweimal mit halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird im Vakuum eingeeengt und der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan / 0-5% Ether erhält man 4.75 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0.05 (6H), 0.89 (9H), 0.92 (3H), 1.0-1.9 (13H), 3.19 (1H), 3.50 (1H), 3.55-3.65 (3H), 4.87 (1H), 4.57 (1H) ppm.

Beispiel 1t

(5S)-5-Methyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-hexan-1-ol

Zu einer Lösung von 4.7 g des nach Beispiel 1s hergestellten THP-Ethers in 170 ml Tetrahydrofuran gibt man unter Stickstoff 13.5 g Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat und rührt 3 Stunden. Anschließend verdünnt man die Reaktionsmischung mit 800 ml Ether und wäscht dreimal mit je 20 ml halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration wird im Vakuum eingeeengt und der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan / 0-50% Essigester erhält man 2.88 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ= 0.90 / 0.92 (3H), 1.1-1.9 (13H), 3.18 (1H), 3.40-3.65 (4H), 3.82 (1H), 4.53 (1H) ppm.

Beispiel 1u

(2S)-6-Iod-2-methyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-hexan

Zu einer Lösung von 13.4 g Triphenylphosphin und 3.47 g Imidazol in 200 ml Methylenchlorid gibt man 12.9 g Iod. Anschließend tropft man den nach Beispiel 1t hergestellten Alkohol in 50 ml Methylenchlorid bei 22°C zu und rührt für 30 Minuten. Dann wird im Vakuum eingeeengt und der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan / 5% Ether erhält man 10.2 g der Titelverbindung als schwach gelb gefärbtes Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0.94 / 0.95 (3H), 1.0-1.9 (13H), 3.1-3.3 (3H), 3.4-3.7 (2H), 3.85 (1H), 4.57 (1H) ppm.

Beispiel 1v

(5S)-5-Methyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yioxy)-hex-1-yl-triphenylphosphonium iodid

Eine Mischung von 10.2 g des vorstehend hergestellten Iodids, 40.9 g Triphenylphosphin und 12.1 g N-Ethyl-diisopropylamin werden bei 80°C für 6 Stunden gerührt. Nach dem Abkühlen wird in 30 ml Methylenchlorid angelöst, mit 500 ml Ether versetzt, 10 Minuten gerührt und anschließend abdekantiert. Dies wird noch weitere viermal wiederholt. Der so erhaltene Rückstand wird in wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst, mit Toluol versetzt und im Vakuum eingeeengt. Man erhält 17.1 g der Titelverbindung als festen Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.85 / 0.86 (3H), 1.10 (1H), 1.7-1.9 (13H), 3.13 (1H), 3.40-3.55 (2H), 3.64 (1H), 3.79 (1H), 4.49 (1H), 7.6-7.9 (15H) ppm.

Beispiel 1w

(S)-Dihydro-3-hydroxy-2(3H)-furanon

10 g L-(–)-Äpfelsäure werden in 45 ml Trifluoressigsäureanhydrid 2 Stunden bei 25°C gerührt. Danach engt man im Vakuum ein, addiert zu dem Rückstand 7 ml Methanol und läßt 12 Stunden nachrühren. Anschließend wird im Vakuum eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wird in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst. Man kühlt auf 0°C und addiert 150 ml Boran-Tetrahydrofuran-Komplex und läßt 2,5 Stunden bei 0°C nachrühren. Danach werden 150 ml Methanol addiert. Man läßt eine Stunde bei Raumtemperatur nachrühren und engt dann im Vakuum ein. Das erhaltene Rohprodukt wird in 80 ml Toluol gelöst. Man addiert 5 g Dowex® (aktiviert, sauer) und kocht eine Stunde unter Rückfluß. Anschließend wird das Dowex® abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt (7,61 g) wird ohne Aufreinigung in die Folgestufe eingesetzt.

Beispiel 1x

(S)-Dihydro-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2(3H)-furanon

Zu einer Lösung von 7,61 g der unter Beispiel 1w beschriebenen Substanz und 10 g Imidazol in 100 ml N,N-Dimethylformamid werden 24 ml *tert.*-Butyldiphenylsilylchlorid addiert. Man läßt zwei Stunden bei 25°C nachrühren und gießt dann das Reaktionsgemisch auf eiskalte gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat werden 13,4 g der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,72 (2H), 7,70 (2H), 7,40-7,50 (6H), 4,30-4,42 (2H), 4,01 (1H), 2,10-2,30 (2H), 1,11 (9H) ppm.

Beispiel 1y

(2RS,3S)-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]tetrahydro-2-furanol

Zu einer Lösung von 13,4 g der unter Beispiel 1x beschriebenen Substanz in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran werden 80 ml einer 1 molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Hexan bei -78°C addiert. Man rührt 45 Minuten bei -78°C nach und quencht dann mit Wasser. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Man erhält 13,46 g der Titelverbindung, welche ohne Reinigung in die Folgestufe eingesetzt wird.

10 **Beispiel 1z****(2RS,3S)-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-1,4-pentandiol**

Zu 20 ml einer 3 molaren Lösung von Methylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran wird bei 0°C eine Lösung von 13,46 g der unter Beispiel 1y beschriebenen Substanz in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran getropft. Man läßt eine Stunde bei 0°C nachrühren und gießt dann auf gesättigte wäßrige Ammoniumchloridlösung. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat werden 11,42 g der Titelverbindung erhalten.

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,65-7,75 (4H), 7,40-7,55 (6H), 5,20 (1H), 4,30 (2H), 3,70 (1H), 1,80 (2H), 1,05 (9H) ppm.

Beispiel 1aa25 **(2RS,3S)-5-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2-pentanol**

Zu einer Lösung von 11,42 g der unter Beispiel 1z beschriebenen Substanz und 3,25 g 1H-Imidazol in 120 ml N,N-Dimethylformamid werden 4,9 g *tert*-Butyldimethylsilylchlorid addiert. Man läßt 2 Stunden bei 25°C nachrühren und gießt dann das Reaktionsgemisch auf eiskalte gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat werden 10,64 g der Titelverbindung erhalten.

35 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,60-7,70 (4H), 7,30-7,45 (6H), 3,70-3,80 (2H), 3,40 (1H), 3,00 (1H), 1,80 (1H), 1,60 (1H), 1,05-1,12 (12H), 0,82 (9H), 0,02 (6H) ppm.

Beispiel 1ab**(3S)-5-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2-pentanone**

Zu 7,37 ml Oxalylchlorid in 80 ml Dichlormethan werden bei -78°C 13 ml Dimethylsulfoxid addiert. Man läßt 3 Minuten nachrühren und addiert dann 10,46 g der unter Beispiel 1aa beschriebenen Substanz in 100 ml Dichlormethan. Nach weiteren 15 Minuten Nachrührzeit werden 52 ml Triethylamin hinzuge tropft. Anschließend läßt man auf 0°C erwärmen. Danach wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Man extrahiert mit Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat werden 9,3 g der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,60-7,70 (4H), 7,32-7,50 (6H), 4,25 (1H), 3,72 (1H), 3,58 (1H), 2,05 (3H), 1,90 (1H), 1,75 (1H), 1,13 (9H), 0,89 (9H), 0,01 (6H) ppm.

Beispiel 1ac

(E,3S)-1-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en

Die Lösung von 6,82g Diethyl(2-methylthiazol-4-yl)methanphosphonat in 300 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -5°C , versetzt mit 16,2 ml einer 1,6 molaren Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan, läßt auf 23°C erwärmen und 2 Stunden rühren. Anschließend kühlt man auf -78°C , tropft die Lösung von 6,44 g (13,68 mmol) der nach Beispiel 1ab dargestellten Verbindung in 150 ml Tetrahydrofuran zu, läßt auf 23°C erwärmen und 16 Stunden rühren. Man gießt in gesättigte Ammoniumchloridlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 6,46 g (11,4 mmol, 83%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = -0,04 (6H), 0,83 (9H), 1,10 (9H), 1,79 (1H), 1,90 (1H), 1,97 (3H), 2,51 (3H), 3,51 (2H), 4,38 (1H), 6,22 (1H), 6,74 (1H), 7,23-7,47 (6H), 7,63 (2H), 7,70 (2H) ppm.

Beispiel 1ad

(E,3S)-3-[[1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en-1-ol

Die Lösung von 4,79 g (8,46 mmol) der nach Beispiel 1ac dargestellten Verbindung in 48 ml Tetrahydrofuran versetzt man mit 48 ml eines 65:35:10-Gemisches aus Eisessig/Wasser/Tetrahydrofuran und rührt 2,5 Tage bei 23°C . Man gießt in gesättigte Natriumcarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt

man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 3,42 g (7.57 mmol, 90%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,10 (9H), 1,53 (1H), 1,81 (2H), 1,96 (3H), 2,71 (3H), 3,59 (2H), 4,41 (1H), 6,38 (1H), 6,78 (1H), 7,26-7,49 (6H), 7,65 (2H), 7,72 (2H) ppm.

Beispiel 1ae

(E,3S)-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-enal

Zu 1.55 ml Oxalylchlorid in 14.4 ml Methylenchlorid werden bei -70°C 2.73 ml Dimethylsulfoxid in 11.5 ml Methylenchlorid zugetropft. Man läßt 10 Minuten nachrühren und gibt dann 6.0 g des unter Beispiel 1ad beschriebenen Alkohols in 11.5 ml Methylenchlorid. Nach weiteren 2 Stunden Nachrührzeit werden 5.55 ml Triethylamin hinzugegetropft. Anschließend läßt man innerhalb einer Stunde auf -40°C erwärmen und gibt dann das Reaktionsgemisch auf 30 ml Wasser. Man extrahiert zweimal mit Methylenchlorid, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Das so erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.09 (9H), 2.01 (3H), 2.51 (1H), 2.66 (1H), 2.72 (3H), 4.69 (1H), 6.43 (1H), 6.81 (1H), 7.3-7.8 (10H), 9.63 (1H) ppm.

Beispiel 1af

(E,4S,2RS)-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-5-methyl-6-(2-methylthiazol-4-yl)-hex-5-en-2-ol

Zu einer Lösung von 5.9 g des vorstehend hergestellten Aldehyds in 83 ml Tetrahydrofuran tropft man bei -10°C unter Stickstoff 6.94 ml einer 3 molaren Methylmagnesiumchlorid-Lösung in Tetrahydrofuran. Nach 30 minütigem Rühren bei -10°C wird die Reaktionsmischung auf gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung gegeben und dreimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan / 0 - 80% Essigester erhält man 5.3 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.00-1.15 (12H), 1.55-1.90 (2H), 1.90 / 2.04 (3H), 2.69 / 2.72 (3H), 3.90 (1H), 4.40 / 4.48 (1H), 6.23 / 6.51 (1H), 6.69 / 6.80 (1H), 7.20-7.50 (6H), 7.60-7.80 (4H) ppm.

Beispiel 1ag

(E,4S)-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-5-methyl-6-(2-methylthiazol-4-yl)-hex-5-en-2-on

Zu einer Lösung von 5.25 g des vorstehend beschriebenen Alkohols in 113 ml Aceton tropft man bei -40°C 22.5 ml Jones-Reagenz und rührt kräftig. Man läßt das Reaktionsgemisch innerhalb einer Stunde auf -10°C erwärmen, versetzt mit 0.5 ml Isopropanol und rührt nochmals 15 Minuten. Nun wird mit Ether verdünnt, viermal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration im Vakuum eingeeengt. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan / 0-60% Essigester erhält man 4.01 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.07 (9H), 1.94 (3H), 2.00 (3H), 2.59 (1H), 2.70 (3H), 2.74 (1H), 4.73 (1H), 6.29 (1H), 6.75 (1H), 7.25-7.50 (6H), 7.60-7.75 (4H) ppm.

Beispiel 1ah

(1E,5E/Z,3S,10S)-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2,5,10-trimethyl-1-(2-methylthiazol-4-yl)-11-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-undec-1,5-dien

Zu einer Lösung von 7.24 g des in Beispiel 1v beschriebenen Phosphoniumsalzes in 80 ml Tetrahydrofuran gibt man bei 0°C unter Argon 11.5 ml einer 1 molaren Lösung von Natriumbis(trimethylsilylamid) in Tetrahydrofuran und rührt anschließend 30 Minuten bei 22°C. Dann wird bei -40°C 2.61 g des in Beispiel 1ag hergestellten Ketons in 8 ml Tetrahydrofuran zugegeben und 45 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktionsmischung gibt man auf gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung und extrahiert viermal mit Ether. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration im Vakuum eingeeengt. Der so erhaltenen Rückstand wurde mit denen aus zwei weiteren Ansätzen, in denen insgesamt 3.57 g des Ketons aus Beispiel 1ag umgesetzt wurden, durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan / 0-70% Ether erhält man 3.7 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.80-0.92 (3H), 0.92-1.95 (13H), 1.07 (9H), 1.30 / 1.44 (3H), 1.98 / 1.99 (3H), 2.15-2.40 (2H), 2.70 (3H), 3.08 / 3.18 (1H), 3.47-3.62 (2H), 3.85 (1H), 4.27 (1H), 4.55 (1H), 5.05 (1H), 6.19 (1H), 6.78 (1H), 7.24-7.48 (6H), 7.57-7.78 (4H) ppm.

Beispiel 1ai

(6E/Z,10E,2S,9S)-9-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2,7,10-trimethyl-11-(2-methylthiazol-4-yl)- undec-6,10-dien-1-ol

Zu einer Lösung von 4.0 g der in Beispiel 1ah hergestellten Verbindung in 21 ml Ethanol gibt man 156 mg Pyridinium-p-toluolsulfonat und rührt unter Argon 24 Stunden bei 50°C. Anschließend wird im Vakuum eingeeengt und der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan / 0-60% Essigester erhält man 2.59 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.82 / 0.85 (3H), 0.91 (2H), 1.08 (9H), 1.05-1.90 (5H), 1.38 / 1.45 (3H), 2.00 (3H), 2.20-2.40 (2H), 2.70 (3H), 3.30-3.48 (2H), 4.26 (1H), 4.98 / 5.05 (1H), 6.15 / 6.18 (1H), 6.79 (1H), 7.20-7.50 (6H), 7.60-7.76 (4H) ppm.

Beispiel 1ak

(6E/Z,10E,2S,9S)-9-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2,7,10-trimethyl-11-(2-methylthiazol-4-yl)-undec-6,10-dienal

Zu 0.416 ml Oxalylchlorid in 3.5 ml Methylenchlorid werden bei -70°C 0.729 ml Dimethylsulfoxid in 3.0 ml Methylenchlorid zugetropft. Man läßt 10 Minuten nachrühren und gibt dann 2.0 g des vorstehend hergestellten Alkohols in 3.0 ml Methylenchlorid zu. Nach weiteren 2 Stunden Nachrührzeit werden 1.49 ml Triethylamin hinzugegetropft. Anschließend läßt man innerhalb einer Stunde auf -40°C erwärmen und gibt dann das Reaktionsgemisch auf 15 ml Wasser. Man extrahiert zweimal mit Methylenchlorid, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Das so erhaltene Rohprodukt (1.96 g) wird ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.97 / 1.01 (3H), 1.07 (9H), 1.0-2.1 (6H), 1.45 / 1.55 (3H), 2.00 / 2.01 (3H), 2.10-2.48 (3H), 2.69 (3H), 4.25 / 4.27 (1H), 5.01 / 5.03 (1H), 6.16 / 6.17 (1H), 6.79 (1H), 7.25-7.50 (6H), 7.58-7.77 (4H), 9.49 / 9.54 (1H) ppm.

Beispiel 1al

(4S(4R,5S,6S,11E/Z,13S,14E))-4-(13-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-15-(2-methyl-4-thiazolyl)-3-oxo-5-hydroxy-2,4,6,11,14-pentamethyl-pentadeca-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (A) und

(4S(4R,5R,6S,11E/Z,13S,14E))-4-(13-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-15-(2-methyl-4-thiazolyl)-3-oxo-5-hydroxy-2,4,6,11,14-pentamethyl-pentadeca-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (B)

Zu einer Lösung von 0.62 ml Diisopropylamin in 3 ml Tetrahydrofuran gibt man bei -30°C unter Argon 1.92 ml einer 2.4 molaren Lösung von Butyllithium in Hexan zu. Nach 15 minütigem Rühren wird auf -70°C abgekühlt und eine Lösung von 857 mg der nach Beispiel 1l hergestellten Verbindung in 3 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Nach einer Stunde Rühren werden 500 mg des in Beispiel 1ak hergestellten Aldehyds in 3 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Nach 1.5 Stunden Rühren bei dieser Temperatur wird die Reaktionsmischung auf gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung gegeben und mehrfach mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration im Vakuum eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan / 0-50% Ether erhält man 1.62 g der Titelverbindung (A) als farbloses Öl, sowie 0.12 g der diastereomeren Verbindung B als schwach gelbgefärbtes Öl.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 0.75 / 0.79 (3H), 1.00 / 1.01 (3H), 1.05 (9H), 1.09 / 1.10 (3H), 1.20 (3H), 1.30 / 1.43 (3H), 1.35 (3H), 1.43 (3H), 0.80-1.95 (10H), 1.96 / 1.99 (3H), 2.03-2.40 (2H), 2.70 (3H), 3.18-3.40 (2H), 3.80-4.09 (3H), 4.27 (1H), 5.06 (1H), 6.18 (1H), 6.79 (1H), 7.22-7.48 (6H), 7.58-7.77 (4H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = 0.80-2.80 (18H), 1.02 (3H), 1.08 (12H), 1.28 (3H), 1.33 (3H), 1.41 / 1.42 (3H), 1.97 / 1.98 (3H), 2.71 (3H), 3.13-3.57 (2H), 3.75-4.15 (3H), 4.26 (1H), 5.03 (1H), 6.18 (1H), 6.78 (1H), 7.22-7.50 (6H), 7.53-7.70 (4H) ppm.

Beispiel 1am

(4S(4R,5S,6S,11E/Z,13S,14E))-4-(13-[[1,1-Dimethylethyl]diphenylsilyl]oxy)-15-(2-methyl-4-thiazolyl)-3-oxo-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-2,4,6,11,14-pentamethyl-pentadeca-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Zu einer Lösung der vorstehend hergestellten Titelverbindung A in 30 ml Methylenchlorid gibt man 200 mg p-Toluolsulfonsäure-monohydrat und 3.03 ml Dihydropyran und rührt 3 Tage bei 22°C. Dann wird die Reaktionsmischung auf gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration im Vakuum eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan / 0-40% Essigester erhält man 1.53 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.8-2.55 (37H), 1.06 (9H), 1.96 / 1.98 (3H), 2.69 (3H), 3.10-4.15 (8H), 4.26 (1H), 4.40-4.63 (1H), 5.05 (1H), 6.17 (1H), 6.78 (1H), 7.21-7.48 (6H), 7.55-7.74 (4H) ppm.

Beispiel 1an

(4S(4R,5S,6S,11E/Z,13S,14E))-4-(13-Hydroxy-15-(2-methyl-4-thiazolyl)-3-oxo-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-2,4,6,11,14-pentamethyl-pentadeca-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Zu einer Lösung der vorstehend hergestellten Verbindung in 50 ml Tetrahydrofuran gibt man 5.34 ml einer 1 molaren Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran und rührt zunächst 12 Stunden bei 22°C und anschließend 4 Stunden bei 50°C. Dann wird die Reaktionsmischung auf gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung gegossen und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration im Vakuum eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan / 0-80% Essigester erhält man 851 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.80-2.60 (39H), 2.07 (3H), 2.73 (3H), 3.28 (1H), 3.45 (1H), 3.60-4.33 (6H), 4.43-4.61 (1H), 5.25-5.43 (1H), 6.60 (1H), 6.95 (1H) ppm.

Beispiel 1ao

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-17-(2-Methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-4,4,6,8,13,16-hexamethyl-heptadeca-12,16-dien-1,3,7,15-tetraol

Zu einer Lösung von 725 mg des vorstehend hergestellten Alkohols in 33 ml Ethanol gibt man 445 mg p-Toluolsulfonsäure-monohydrat und rührt 3.5 Stunden unter Stickstoff bei 22°C. Dann wird die Reaktionsmischung auf gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration im Vakuum eingeengt. Der so erhaltene Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan / 0-100% Essigester / 0-10% Methanol erhält man 505 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.84 / 0.87 (3H), 1.07 (3H), 1.13 (3H), 1.23 (3H), 1.68 / 1.77 (3H), 1.00-1.85 (10H), 2.06 (3H), 2.08-2.6 (3H), 2.72 (3H), 3.20-3.51 (4H), 3.89 (2H), 4.05 (1H), 4.23 / 4.29 (1H), 5.30 / 5.40 (1H), 6.61 (1H), 6.96 / 6.97 (1H) ppm.

Beispiel 1ap

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-17-(2-Methyl-4-thiazolyl)-4,4,6,8,13,16-hexamethyl-1,3,7,15-tetrakis-[[dimethyl-(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-heptadeca-12,16-dien-5-on

Zu einer Lösung von 490 mg des vorstehend hergestellten Tetrols in 30 ml Methylenchlorid gibt man bei -70°C unter Argon 4 ml 2,6-Lutidin und tropft dann 3.9 ml Trifluormethansulfonsäure-tert.butyldimethylsilylester zu und rührt 24 Stunden bei -70°C.

Dann wird die Reaktionsmischung auf gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration im Vakuum eingeengt. Der so erhaltene Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan / 0-50% Essigester erhält man 742 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.00-0.15 (24H), 0.90 (39H), 0.95-1.75 (9H), 1.05 (3H), 1.06 (3H), 1.22 (3H), 1.53 / 1.62 (3H), 2.00 / 2.02 (3H), 2.21 (2H), 2.71 (3H), 3.15 (1H), 3.58 (1H), 3.67 (1H), 3.77 (1H), 3.90 (1H), 4.23 (1H), 5.18 (1H), 6.49 (1H), 6.92 / 6.93 (1H) ppm.

Beispiel 1aq

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-17-(2-Methyl-4-thiazolyl)-4,4,6,8,13,16-hexamethyl-1-hydroxy-3,7,15-tris-[[dimethyl-(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-heptadeca-12,16-dien-5-on

Zu einer Lösung von 735 mg des vorstehend hergestellten Silylethers in einem Gemisch aus 8 ml Dichlormethan und 8 ml Methanol gibt man bei 0°C unter Argon 179 mg Campher-10-sulfonsäure, läßt auf 22°C erwärmen und rührt noch 1,5 Stunden. Anschließend gibt man 0.6 ml Triethylamin zu, gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahiert mehrfach mit Dichlormethan. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration im Vakuum eingeengt. Der so erhaltene Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel

gereinigt. Mit Hexan / 0-20% Essigester erhält man 527 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.00-0.17 (18H), 0.93 (30H), 1.09 (9H), 0.90-1.54 (8H), 1.66 / 1.73 (3H), 1.93 (2H), 2.00 / 2.03 (3H), 2.20 (2H), 2.73 (3H), 3.15 (1H), 3.67 (2H), 3.81 (1H), 4.10 (1H), 4.23 (1H), 5.20 (1H), 6.47 (1H); 6.92 / 6.94 (1H) ppm.

Beispiel 1ar

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-17-(2-Methyl-4-thiazolyl)-4,4,6,8,13,16-hexamethyl-3,7,15-tris-[[dimethyl-(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-5-oxo-heptadeca-12,16-dienal

Zu einer Lösung von 520 mg des vorstehend hergestellten Alkohols in 30 ml Methylenchlorid gibt man bei 0°C unter Argon 1.28 g Collins-Reagenz und rührt 15 Minuten bei 0°C. Dann wird mit Celite versetzt und mit Ether verdünnt. Man filtriert über Celite ab, wäscht gut mit Ether nach und engt das Filtrat im Vakuum ein. Die so erhaltene Titelverbindung (463 mg) wird ohne weitere Reinigung als schwach gelb gefärbtes Öl in die nächste Stufe eingesetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.0-0.17 (18H), 0.91 (30H), 1.05 (3H), 1.10 (3H), 1.27 (3H), 1.65 / 1.72 (3H), 1.00-1.62 (8H), 2.00 / 2.03 (3H), 2.21 (2H), 2.30-2.58 (3H), 2.72 (3H), 3.14 (1H), 3.79 (1H), 4.23 (1H), 5.20 (1H), 6.47 (1H), 6.92 / 6.94 (1H) ppm.

Beispiel 1as

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-17-(2-Methyl-4-thiazolyl)-4,4,6,8,13,16-hexamethyl-3,7,15-tris-[[dimethyl-(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-5-oxo-heptadeca-12,16-diensäure (A) und

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-17-(2-Methyl-4-thiazolyl)-4,4,6,8,13,16-hexamethyl-3,7,15-tris-[[dimethyl-(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-5-oxo-heptadeca-12,16-diensäure (B)

Zu einer Lösung von 530 mg des vorstehend hergestellten Aldehyds in 19.5 ml Aceton gibt man bei -30°C 1.5 ml einer standardisierten, 8N Chromschwefelsäurelösung und rührt 45 Minuten. Man gießt in ein Gemisch aus Wasser und Diethylether und wäscht die organische Phase zweimal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration im Vakuum eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wird durch zweimalige Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan / 0-90% Essigester erhält man 162 mg der Titelverbindung A als unpolare Komponente und 171 mg der Titelverbindung B als polare Komponente als farblose Öle.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von A: δ = 0.00-0.18 (18H), 0.88 (30H), 0.90-1.68 (7H), 1.09 (3H), 1.17 (3H), 1.20 (3H), 1.75 (3H), 1.98 (3H), 2.00-2.50 (4H), 2.72 (3H), 3.16 (1H), 3.73 (1H), 4.33 (1H), 4.43 (1H), 5.23 (1H), 6.72 (1H), 6.97 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = 0.00-0.17 (18H), 0.90 (30H), 0.90-1.45 (7H), 1.07 (3H), 1.13 (3H), 1.23 (3H), 1.63 (3H), 1.97 (3H), 1.85-2.58 (4H), 2.51 (3H), 3.17 (1H), 3.80 (1H), 4.21 (1H), 4.39 (1H), 5.18 (1H), 6.46 (1H), 6.92 (1H) ppm.

5 Beispiel 1at

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-17-(2-Methyl-4-thiazolyl)-4,4,6,8,13,16-hexamethyl-3,7-bis-[[dimethyl-(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-15-hydroxy-5-oxo-heptadeca-12,16-diensäure

10 Zu einer Lösung von 50 mg der unter Beispiel 1as hergestellten Titelverbindung B in 1.5 ml Tetrahydrofuran gibt man bei 22°C unter Argon 0.59 ml einer 1 molaren Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid und rührt 16 Stunden. Dann wird die Reaktionsmischung auf eiskalte gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung gegeben und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wäscht man einmal mit 1N Salzsäure und einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung. Die organische Phase wird über Natriumsulfat
15 getrocknet und nach Filtration im Vakuum eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan / 0-80% Essigester erhält man 42 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.00-0.15 (12H), 0.91 (21H), 1.07 (3H), 1.13 (3H), 1.23 (3H), 0.80-1.50 (9H), 1.69 (3H), 2.03 (3H), 2.11-2.58 (4H), 2.73 (3H), 3.15 (1H), 3.80 (1H), 4.24
20 (1H), 4.41 (1H), 5.31 (1H), 6.53 (1H), 6.95 (1H) ppm.

Beispiel 1au

**(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl-(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,14-pentamethyl-cyclohexadec-
25 13-en-2,6-dion**

Zu einer Lösung von 118 mg der vorstehend hergestellten Säure in 6 ml Tetrahydrofuran gibt man unter Argon 75 µl Triethylamin, 50 µl 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid und rührt 15 Minuten. Diese Lösung wird innerhalb von 3 Stunden zu einer Lösung von 195 mg 4-Dimethylaminopyridin in 90 ml Toluol getropft und weitere 15 Minuten bei 23°C gerührt.
30 Man engt im Vakuum und reinigt den so erhaltenen Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan / 0-40% Essigester erhält man 87 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.00-0.17 (12H), 0.87 (9H), 0.93 (9H), 0.96 (3H), 1.12 (3H), 1.14 (3H), 1.21 (3H), 1.63 (3H), 2.14 (3H), 1.00-2.37 (10H), 2.49 (1H), 2.62 (1H), 2.73 (1H),
35 2.82 (1H), 3.05 (1H), 3.92 (1H), 4.20 (1H), 5.31 (1H), 5.37 (1H), 6.59 (1H), 6.95 (1H) ppm.

Beispiel 1

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,14-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Zu einer Lösung von 45 mg des vorstehend hergestellten Lactons in 1.5 ml Methylenchlorid gibt man bei -10°C unter Argon 348 µl einer 20%igen Lösung von Trifluoressigsäure in Methylenchlorid. Man läßt auf 0°C erwärmen und rührt 5 Stunden bei dieser Temperatur. Dann wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeeengt und der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan / 0-80% Essigester erhält man 22.4 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.99 (3H), 1.08 (3H), 1.20 (3H), 1.31 (3H), 1.64 (3H), 1.05-1.75 (5H), 1.90 (1H), 2.01 (3H), 2.21 (2H), 2.34 (1H), 2.49-2.52 (3H), 2.72 (3H), 3.10 (1H), 3.22 (1H), 3.77 (1H), 4.02 (1H), 5.31 (1H), 5.52 (1H), 6.58 (1H), 6.98 (1H) ppm.

Beispiel 2

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

Zu einer Lösung von 20 mg der nach Beispiel 1 hergestellten Titelverbindung in 0.4 ml Acetonitril gibt man bei 0°C unter Argon 233 µl einer 0.1037 molaren EDTA-diNatrium-Salzlösung und 389 µl 1,1,1-Trifluoraceton. Dann wird eine Mischung aus 47.6 mg Oxon und 27.3 mg Natriumhydrogencarbonat zugegeben und für 2.5 Stunden bei 0°C gerührt. Anschließend versetzt man mit Natriumthiosulfat-Lösung und extrahiert mehrfach mit Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration im Vakuum eingeeengt. Ein zweiter Ansatz in gleicher Größe liefert eine weitere Charge an Rohprodukt. Die so erhaltenen vereinigten Rohprodukte reinigt man durch präparative Dickschichtchromatographie mit Hexan / 50% Essigester vor. Die eigentliche Trennung der Titelverbindungen A und B erfolgt durch eine HPLC-Trennung (Chiralpak AD 10µ; Hexan:Ethanol 85:15). Man erhält auf diese Weise 6.7 mg der Titelverbindung A und 16.2 mg der Titelverbindung B als farblose Öle.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 0.99 (3H), 1.05 (3H), 1.16 (3H), 1.43 (3H), 1.45 (3H), 1.05-1.72 (8H), 2.00 (2H), 2.09 (3H), 2.44 (2H), 2.72 (3H), 2.89 (1H), 3.50 (1H), 3.83 (1H), 4.14 (1H), 4.50 (1H), 5.62 (1H), 6.57 (1H), 6.98 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = 1.03 (3H), 1.13 (3H), 1.23 (3H), 1.34 (3H), 1.36 (3H), 1.07-1.72 (7H), 1.70 (1H), 2.08 (3H), 2.22 (2H), 2.50 (1H), 2.60 (1H), 2.72 (3H), 2.93 (1H), 3.25 (1H), 3.57 (1H), 3.82 (1H), 4.05 (1H), 5.44 (1H), 6.66 (1H), 6.98 (1H) ppm.

Beispiel 3

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,14-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Beispiel 3a

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-17-(2-Methyl-4-thiazolyl)-4,4,6,8,13,16-hexamethyl-3,7-bis-[[dimethyl-(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-15-hydroxy-5-oxo-heptadeca-12,16-diensäure

In Analogie zu Beispiel 1s werden 150 mg der in Beispiel 1r hergestellten Titelverbindung

A umgesetzt. Man erhält 81 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.00-0.16 (12H), 0.90 (21H), 1.08 (3H), 1.17 (3H), 1.18 (3H), 0.80-2.28 (8H), 1.78 (3H), 2.03 (3H), 2.30-2.55 (4H), 2.73 (3H), 3.14 (1H), 3.78 (1H), 4.28 (1H), 4.42 (1H), 5.38 (1H), 6.78 (1H), 6.97 (1H) ppm.

Beispiel 3b

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl-(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,14-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 1au werden 81 mg der vorstehend hergestellten Verbindung umgesetzt. Man erhält nach Säulenchromatographie 75 mg, die nochmals durch präparative Dickschichtchromatographie mit Hexan / 10% Essigester gereinigt werden. Man erhält 58 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.00-0.17 (12H), 0.79-0.99 (24H), 1.09 (3H), 1.16 (3H), 1.72 (3H), 1.00-1.92 (8H), 2.12 (3H), 2.31 (2H), 2.68 (1H), 2.71 (1H), 2.88 (1H), 2.99 (2H), 3.89 (1H), 3.98 (1H), 5.06 (1H), 5.27 (1H), 6.59 (1H), 6.98 (1H) ppm.

Beispiel 3

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,14-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 1 werden 27 mg der vorstehend hergestellten Verbindung umgesetzt. Die Reinigung erfolgt durch präparative Dickschichtchromatographie mit Hexan / 20% Essigester. Man erhält 17.4 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.02 (3H), 1.11 (3H), 1.20 (3H), 1.35 (3H), 1.75 (3H), 1.10-2.05 (7H), 2.10 (3H), 2.20 (1H), 2.39 (1H), 2.51 (1H), 2.70 (3H), 2.83-3.01 (2H), 3.14 (1H), 3.80 (1H), 3.42 (1H), 4.20 (1H), 5.23 (1H), 5.40 (1H), 6.62 (1H), 6.98 (1H) ppm.

Beispiel 4

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

In Analogie zu Beispiel 2 werden 15 mg der in Beispiel 3 hergestellten Verbindung umgesetzt. Die Reinigung erfolgt nur durch präparative Dickschichtchromatographie. Man erhält 0.3 mg der Titelverbindung A und 11 mg der Titelverbindung B als farblose Öle.

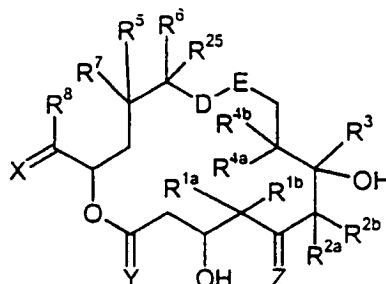
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von A: δ = 0.94 (3H), 1.04 (3H), 1.10 (3H), 1.41 (3H), 1.43 (3H), 1.05-2.20 (7H), 2.12 (3H), 2.24-2.65 (4H), 2.73 (3H), 3.32 (1H), 3.40-3.82 (2H), 4.07 (1H), 5.80 (1H), 6.62 (1H), 6.98 (1H) ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von B: δ = 1.03 (3H), 1.15 (3H), 1.21 (3H), 1.36 (3H), 1.38 (3H), 1.10-1.97 (9H), 2.05 (3H), 2.09 (1H), 2.42 (1H), 2.53 (1H), 2.70 (3H), 2.72 (1H), 3.14 (1H), 3.67 (1H), 3.81 (1H), 4.12 (1H), 5.49 (1H), 6.56 (1H), 6.97 (1H) ppm.

Patentansprüche

1. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I,

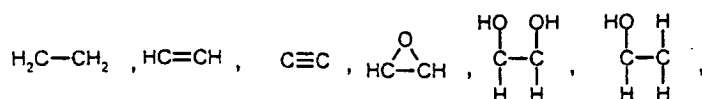
5



1.

worin

- 10 R^{1a}, R^{1b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-
Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_m-Gruppe mit m = 2, 3, 4 oder 5,
R^{2a}, R^{2b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-
Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH₂)_n-Gruppe mit n = 2, 3, 4 oder 5,
R³ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl,
15 R^{4a}, R^{4b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-
Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH₂)_p-Gruppe mit p = 2, 3, 4 oder 5,



D-E eine Gruppe

R⁵ C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl,

- R⁶, R⁷ je ein Wasserstoffatom, gemeinsam eine zusätzliche Bindung oder ein Sauerstoffatom,
R²⁵ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, wobei der Alkylrest gegebenenfalls durch ein oder mehrere Halogenatome und/oder Hydroxygruppen substituiert sein kann,
R⁸ Wasserstoff, C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, die alle substituiert sein können,
X ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR⁹, eine C₂-C₁₀-Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR¹⁰ oder eine Gruppierung CR¹¹R¹²,
wobei
R⁹ für einen C₁-C₂₀-Alkylrest,
R¹⁰ für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG¹,

R¹¹, R¹² gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C₁-C₂₀-Alkyl-, Aryl-, C₇-C₂₀-Aralkylrest oder R¹¹ und R¹² zusammen mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring

stehen,

Y ein Sauerstoffatom oder zwei Wasserstoffatome,

Z ein Sauerstoffatom oder H/OR¹³,

wobei

R¹³ Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG²

ist,

bedeuten,

einschließlich aller Stereoisomeren dieser Verbindungen und deren Gemische.

2. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin R³, R^{4a}, R^{4b}, D-E, R⁵, R⁶, R²⁵ und R⁷ alle die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben können, und der Rest des Moleküls identisch ist mit dem natürlich vorkommenden Epothilon A oder B.

3. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin R⁵, R⁶, R²⁵, R⁷, R⁸ und X alle die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben können, und der Rest des Moleküls identisch ist mit dem natürlich vorkommenden Epothilon A oder B.

4. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin Y, Z, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{4a}, R^{4b}, D-E, R⁵, R⁶, R²⁵ und R⁷ alle die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben können, und der Rest des Moleküls identisch ist mit dem natürlich vorkommenden Epothilon A oder B.

5. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin Y, Z, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R⁵, R⁶, R²⁵, R⁷, R⁸ und X alle die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben können, und der Rest des Moleküls identisch ist mit dem natürlich vorkommenden Epothilon A oder B.

6. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin R³, R^{4a}, R^{4b}, D-E, R⁵, R⁶, R²⁵, R⁷, R⁸ und X alle die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben können, und der Rest des Moleküls identisch ist mit dem natürlich vorkommenden Epothilon A oder B.

5

7. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin R⁵ für eine Methyl-, Ethyl- oder Propylgruppe steht.

10

8. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 7, worin R⁶ und R⁷ gemeinsam eine zusätzliche Bindung bedeuten.

15

9. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 7, worin R⁶ und R⁷ gemeinsam eine Epoxygruppe bedeuten.

20

10. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin R²⁵ für ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Hydroxymethyl-, Fluormethyl- oder Trifluormethylgruppe steht.

25

11. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, nämlich

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,14-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

30

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
und

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

35

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,14-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-1,3,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,14-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und
(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(pyridyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,14-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,8,8,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und
(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,8,8,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5-dimethylen-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-7,9,14-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8-dimethylen-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,10,12-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und
(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-8,8-dimethylen-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,10,12-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5-trimethylen-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-7,9,14-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8-trimethylen-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,10,12-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und
(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-8,8-trimethylen-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,10,12-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-14-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-1-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-1-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-14-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-1-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-1-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-14-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-1-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-1-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7,14-diethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-1,10-diethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-1,10-diethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-14-propyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-1-propyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-1-propyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,14-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,14-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,14-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und
(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1,8,8,10,12-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,14-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,8,8,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,3,8,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-14-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-1-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
und

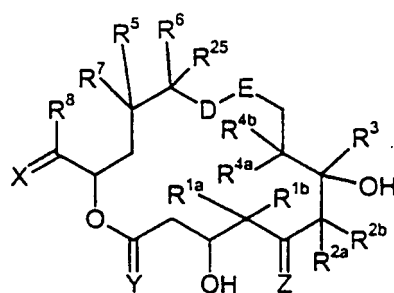
(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-1-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-14-propyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-1-propyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
und

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-1-propyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion.

12. Verfahren zur Herstellung der Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1

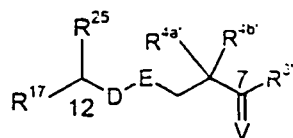


I,

worin

die Substituenten die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben, dadurch gekennzeichnet, daß

ein Fragment der allgemeinen Formel B

**B**

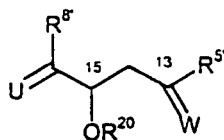
worin

R3', R4a', R4b' und R25 die bereits für R3, R4a, R4b und R25 genannten Bedeutungen haben, und

R17 eine Hydroxygruppe, Halogen, eine geschützte Hydroxygruppe OPG³, ein Phosphoniumhalogenidrest PPh₃⁺Hal⁻ (Ph = Phenyl; Hal = F, Cl, Br, I), ein Phosphonatrest P(O)(OQ)₂ (Q = C₁-C₁₀-Alkyl oder Phenyl) oder ein Phosphinoxidrest P(O)Ph₂ (Ph = Phenyl),

bedeuten,

mit einem Fragment der allgemeinen Formel C

**C**

worin

R5', R8' die bereits in der allgemeinen Formel I für R5 und R8 genannte Bedeutung haben und

R20 ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG⁵

U ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR⁹, eine C₂-C₁₀-Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR¹⁰ oder eine Gruppierung CR¹¹R¹²,

wobei

R⁹ für einen C₁-C₂₀-Alkylrest,

R¹⁰ für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG⁶,

R¹¹, R¹² gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C₁-C₂₀-Alkyl-, Aryl-, C₇-C₂₀-Aralkylrest oder R¹¹ und R¹² zusammen mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring

W ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR²¹, eine C₂-C₁₀-Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR²²,

stehen,

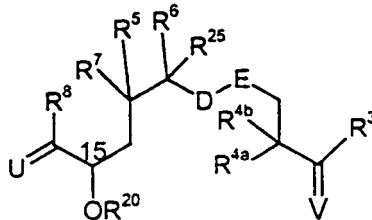
wobei

R²¹ für einen C₁-C₂₀-Alkylrest,

R²² für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG⁷,

bedeuten,

zu einem Teilfragment der allgemeinen Formel BC

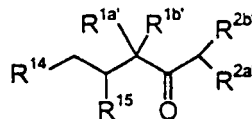


BC,

worin

R³, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R⁶, R²⁵, R⁷, R²⁰, D, E, U und V die bereits genannten Bedeutungen haben,

umgesetzt und dieses Teilfragment BC mit einem Fragment der allgemeinen Formel A



A,

worin

R^{1a'}, R^{1b'}, R^{2a'} und R^{2b'} die bereits für R^{1a}, R^{1b}, R^{2a} und R^{2b} genannten Bedeutungen haben und

R¹⁴ CH₂OR^{14a}, CH₂-Hal, CHO, CO₂R^{14b}, COHal,

R¹⁵ Wasserstoff, OR^{15a}, Hal, OSO₂R^{15b},

R^{14a}, R^{15a} Wasserstoff, SO₂-Alkyl, SO₂-Aryl, SO₂-Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH₂)_o-Gruppe oder gemeinsam eine CR^{16a}R^{16b}-Gruppe,

R^{14b}, R^{15b} Wasserstoff, C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl,

R^{16a}, R^{16b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_q-Gruppe,

Hal Halogen,

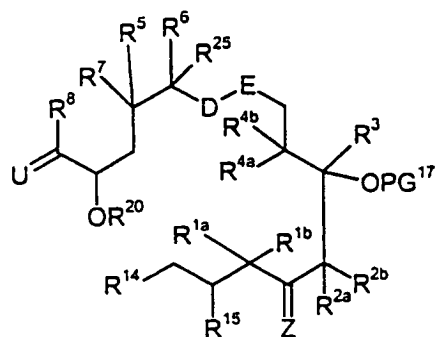
o 2 bis 4,

q 3 bis 6,

einschließlich aller Stereoisomeren sowie deren Gemische bedeuten sowie

freie Hydroxylgruppen in R¹⁴ und R¹⁵ verethert oder verestert, freie Carbonylgruppen in A und R¹⁴ ketalisiert, in einen Enoether überführt oder reduziert sowie freie Säuregruppen in A in deren Salze mit Basen überführt sein können,

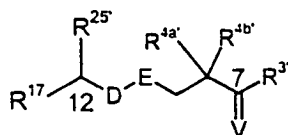
- 5 zu einem Teilfragment der allgemeinen Formel ABC



ABC,

- 10 worin R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R⁶, R²⁵, R⁷, R⁸, R¹⁴, R¹⁵, D, E, U und Z die bereits genannten Bedeutungen haben, umgesetzt und dieses Teilfragment der allgemeinen Formel ABC zu einem Epothilon-Derivat der allgemeinen Formel cyclisiert wird.

- 15 13. Zwischenprodukte der allgemeinen Formel B



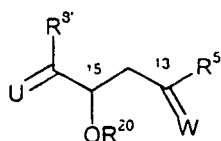
B

worin

- 20 R^{3'}, R^{4a'}, R^{4b'} und R^{25'} die bereits für R³, R^{4a}, R^{4b} und R²⁵ genannten Bedeutungen haben, und
 R¹⁷ eine Hydroxygruppe, Halogen, eine geschützte Hydroxygruppe OPG³, ein Phosphoniumhalogenidrest PPh₃⁺Hal⁻ (Ph = Phenyl; Hal = F, Cl, Br, I), ein Phosphonatrest P(O)(OQ)₂ (Q = C₁-C₁₀-Alkyl oder Phenyl) oder ein
 25 Phosphinoxidrest P(O)Ph₂ (Ph = Phenyl) bedeuten.

14. Zwischenprodukte der allgemeinen Formel C

75

**C**

worin

R^5, R^8 die bereits in der allgemeinen Formel I für R^5 und R^8 genannte Bedeutung haben und

5 R^{20} ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG^5

U ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^9 , eine C_2-C_{10} -Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR^{10} oder eine Gruppierung $CR^{11}R^{12}$,

wobei

10 R^9 für einen C_1-C_{20} -Alkylrest,

R^{10} für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^6 ,

R^{11}, R^{12} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C_1-C_{20} -Alkyl-, Aryl-, C_7-C_{20} -Aralkylrest oder R^{11} und R^{12} zusammen mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring

15

W ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{21} , eine C_2-C_{10} -Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR^{22} , stehen,

20

wobei

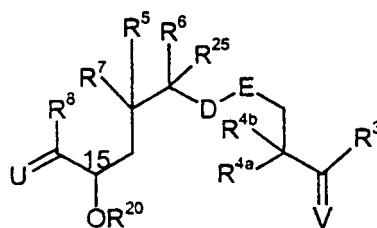
R^{21} für einen C_1-C_{20} -Alkylrest,

R^{22} für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^7 ,

bedeuten.

25

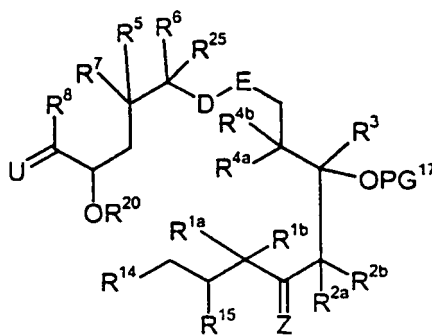
15. Zwischenprodukte der allgemeinen Formel BC

**BC,**

worin

R³, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R⁶, R²⁵, R⁷, R²⁰, D, E, U und V die bereits genannten Bedeutungen haben.

5 16. Zwischenprodukte der allgemeinen Formel ABC



ABC,

10 worin R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R⁶, R²⁵, R⁷, R⁸, R¹⁴, R¹⁵, D, E, U und Z die bereits genannten Bedeutungen haben.

15 17. Pharmazeutische Präparate, enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 sowie einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

18. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 99/04915

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D313/00 C07D493/04 C07D417/06 C07D413/06 C07D405/06
C07F9/54 C07D277/24 A61K31/335

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D C07F A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X H2	WO 98 25929 A (NOVARTIS-THE SCRIPPS RESEARCH INSTITUTE) 18 June 1998 (1998-06-18) page 40 -page 49; claims	1-13, 16-18
X H2	WO 97 19086 A (GESELLSCHAFT FÜR BIOTECHNOLOGISCHE FORSCHUNG) 29 May 1997 (1997-05-29) page 1 -page 7; claims	1, 12, 16-18
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 November 1999

Date of mailing of the international search report

03/12/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Francois, J

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X <i>Have</i>	K C NICOLAOU ET AL: "JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 119, no. 34, 1 January 1997 (1997-01-01), pages 7974-7991, XP002095719 ISSN: 0002-7863 cited in the application page 7974 -page 7980	1, 12, 14-16
X <i>Have</i>	K.C. NICOLAOU ET AL.: "TOTAL SYNTHESIS OF OXAZOLE- AND CYCLOPROPANE-CONTAINING EPOTHILONE B" CHEM. EUR. J., vol. 3, no. 12, 1997, pages 1971-1986, XP002121565 WEINHEIM page 1971 -page 1975	15, 16
X <i>Have</i>	D.MENG ET AL.: "TOTAL SYNTHESIS OF EPOTHILONE A AND B" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY., vol. 119, no. 42, 1997, pages 10073-10092, XP002122507 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC., US ISSN: 0002-7863 page 10077 -page 10086	14, 15
X <i>order</i>	M.SATO ET AL.: "STUDIES ON STEREOCHEMISTRY OF THEONEZOLIDES A" TETRAHEDRON., vol. 54, no. 19, 1998, pages 4819-4826, XP002122508 ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM., NL ISSN: 0040-4020 page 4819 -page 4821; examples 8,9	13
X <i>Order</i>	HIDEAKI OIKAWA ET AL.: "SYNTHETIC STUDY OF AAL-TOXINS" TETRAHEDRON LETTERS., vol. 37, no. 34, 1996, pages 6169-6172, XP002122509 ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM., NL ISSN: 0040-4039 page 6169 -page 6171	13
P, X <i>Have</i>	WO 99 07692 A (SCHERING) 18 February 1999 (1999-02-18) the whole document	1-18
	-/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 99/04915

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>S.C. SINHA ET AL.: "THE ANTIBODY CATALYSIS ROUTE TO THE TOTAL SYNTHESIS OF EPOTHILONES." PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA., vol. 95, no. 25, December 1988 (1988-12), pages 14603-8, XP002121755 NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE. WASHINGTON., US ISSN: 0027-8424 page 14603 -page 14606</p>	12, 14
P, A	<p>A. BALOG ET AL.: "A NOVEL ALDOL CONDENSATION" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION., vol. 37, no. 19, 16 October 1998 (1998-10-16), pages 2675-8, XP002121756 VERLAG CHEMIE. WEINHEIM., DE ISSN: 0570-0833 page 2675 -page 2677</p>	1, 12-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/04915

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9825929 A	18-06-1998	AU 5757798 A EP 0944634 A	03-07-1998 29-09-1999
WO 9719086 A	29-05-1997	DE 19542986 A DE 19639456 A EP 0873341 A EP 0903348 A	22-05-1997 26-03-1998 28-10-1998 24-03-1999
WO 9907692 A	18-02-1999	DE 19735574 A DE 19735575 A DE 19735578 A DE 19748928 A DE 19749717 A DE 19751200 A DE 19813821 A AU 9340998 A	11-02-1999 11-02-1999 11-02-1999 29-04-1999 06-05-1999 20-05-1999 23-09-1999 01-03-1999

PCT/EP 99/04915

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D313/00 C07D493/04 C07D417/06 C07D413/06 C07D405/06
C07F9/54 C07D277/24 A61K31/335

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D C07F A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 98 25929 A (NOVARTIS-THE SCRIPPS RESEARCH INSTITUTE) 18. Juni 1998 (1998-06-18) Seite 40 -Seite 49; Ansprüche	1-13, 16-18
X	WO 97 19086 A (GESELLSCHAFT FÜR BIOTECHNOLOGISCHE FORSCHUNG) 29. Mai 1997 (1997-05-29) Seite 1 -Seite 7; Ansprüche	1, 12, 16-18
	-/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

24. November 1999

Abschließdatum des Internationalen Recherchenberichts

03/12/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Bevollmächtigter Bediensteter

Francois, J

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	K C NICOLAOU ET AL.: "JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, Bd. 119, Nr. 34, 1. Januar 1997 (1997-01-01), Seiten 7974-7991, XP002095719 ISSN: 0002-7863 in der Anmeldung erwähnt Seite 7974 -Seite 7980	1,12, 14-16
X	K.C. NICOLAOU ET AL.: "TOTAL SYNTHESIS OF OXAZOLE- AND CYCLOPROPANE-CONTAINING EPOTHILONE B" CHEM. EUR. J., Bd. 3, Nr. 12, 1997, Seiten 1971-1986, XP002121565 WEINHEIM Seite 1971 -Seite 1975	15,16
X	D.MENG ET AL.: "TOTAL SYNTHESIS OF EPOTHILONE A AND B" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY., Bd. 119, Nr. 42, 1997, Seiten 10073-10092, XP002122507 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC., US ISSN: 0002-7863 Seite 10077 -Seite 10086	14,15
X	M.SATO ET AL.: "STUDIES ON STEREOCHEMISTRY OF THEONEZOLIDES A" TETRAHEDRON., Bd. 54, Nr. 19, 1998, Seiten 4819-4826, XP002122508 ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM., NL ISSN: 0040-4020 Seite 4819 -Seite 4821; Beispiele 8,9	13
X	HIDEAKI OIKAWA ET AL.: "SYNTHETIC STUDY OF AAL-TOXINS" TETRAHEDRON LETTERS., Bd. 37, Nr. 34, 1996, Seiten 6169-6172, XP002122509 ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM., NL ISSN: 0040-4039 Seite 6169 -Seite 6171	13
P,X	WO 99 07692 A (SCHERING) 18. Februar 1999 (1999-02-18) das ganze Dokument	1-18
	— -/-	

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	S.C. SINHA ET AL.: "THE ANTIBODY CATALYSIS ROUTE TO THE TOTAL SYNTHESIS OF EPOTHILONES." PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA., Bd. 95, Nr. 25, Dezember 1988 (1988-12), Seiten 14603-8, XP002121755 NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE. WASHINGTON., US ISSN: 0027-8424 Seite 14603 -Seite 14606	12,14
P,A	A. BALOG ET AL.: "A NOVEL ALDOL CONDENSATION" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION., Bd. 37, Nr. 19, 16. Oktober 1998 (1998-10-16), Seiten 2675-8, XP002121756 VERLAG CHEMIE. WEINHEIM., DE ISSN: 0570-0833 Seite 2675 -Seite 2677	1,12-16

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9825929	A	18-06-1998	AU	5757798 A	03-07-1998
			EP	0944634 A	29-09-1999
WO 9719086	A	29-05-1997	DE	19542986 A	22-05-1997
			DE	19639456 A	26-03-1998
			EP	0873341 A	28-10-1998
			EP	0903348 A	24-03-1999
WO 9907692	A	18-02-1999	DE	19735574 A	11-02-1999
			DE	19735575 A	11-02-1999
			DE	19735578 A	11-02-1999
			DE	19748928 A	29-04-1999
			DE	19749717 A	06-05-1999
			DE	19751200 A	20-05-1999
			DE	19813821 A	23-09-1999
			AU	9340998 A	01-03-1999